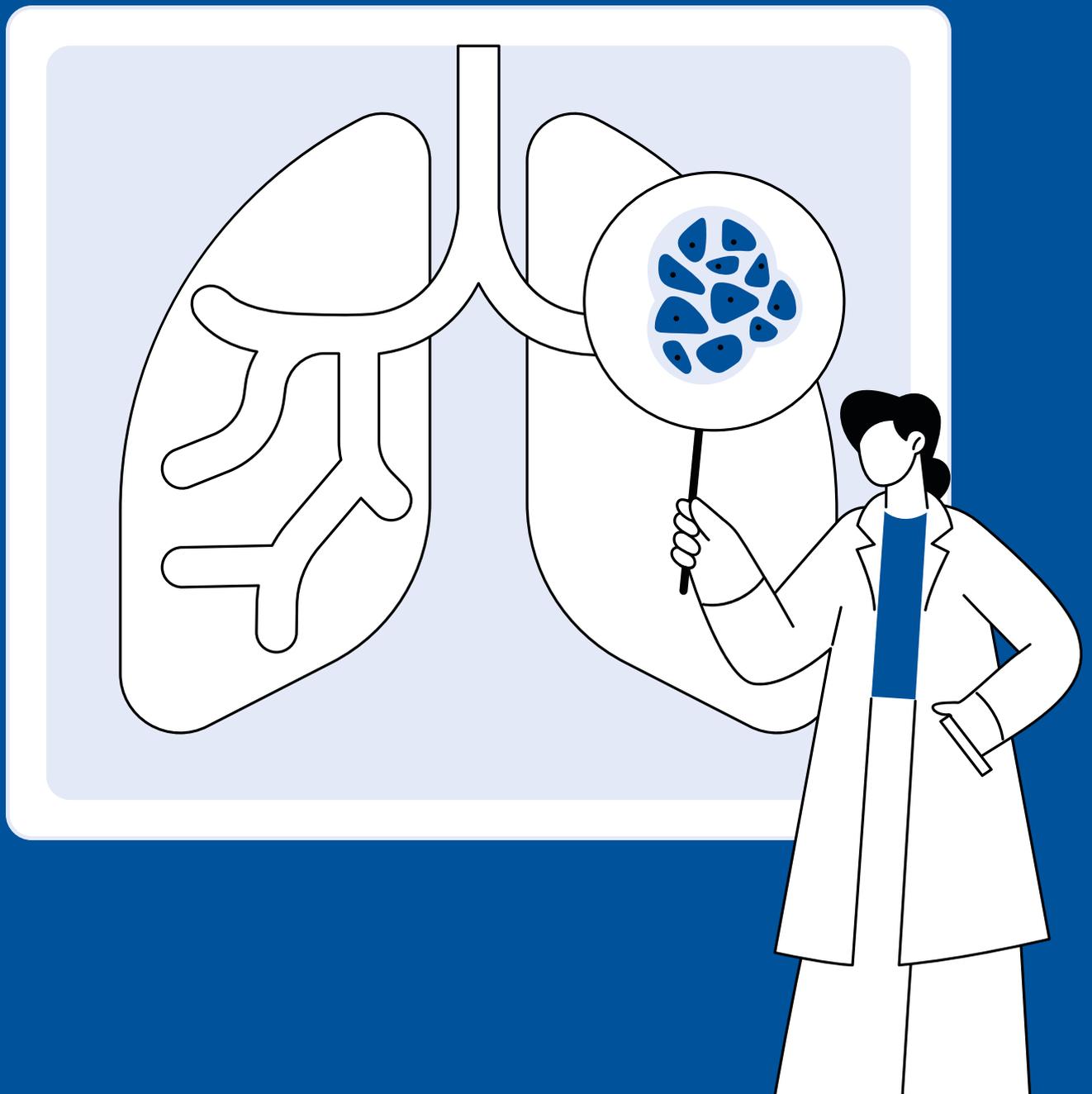


**Liguria  
Ricerche**  
GRUPPO **Filse**

## L'impatto socio-economico dell'asma (e dell'asma grave) in Liguria







# L'impatto socio-economico dell'asma (e dell'asma grave) in Liguria

**Questo Progetto è stato condotto con il sostegno di AstraZeneca**

Finito di stampare a giugno 2024

## **Ringraziamenti**

Si ringrazia ASL4 – Azienda Sociosanitaria Ligure n. 4 per la preziosa collaborazione nel fornire i dati necessari al presente studio

## **Autori**

Alessandro Malatto, Marcello Canepa, Corrado Castagneto, Francesca Cocchi, Federico Cuneo, Luca Gandullia, Matteo Giagnorio, Lucia Leporatti, Marcello Montefiori, Francesco Orlandini, Paolo Petralia, Barbara Rebesco, Cristina Ulivi

## Sommario

---

Indice Tabelle .....	7
Indice Figure.....	9
<b>Premessa .....</b>	<b>10</b>
<b>Review della letteratura.....</b>	<b>12</b>
Impatto epidemiologico e fattori di rischio socio-demografici .....	12
<i>Epidemiologia globale e principali fattori di rischio.....</i>	<i>12</i>
<i>Epidemiologia in Europa e in Italia .....</i>	<i>14</i>
Approcci terapeutici maggiormente utilizzati .....	18
Impatto socio-economico dell'asma.....	22
<b>Analisi dei dati.....</b>	<b>27</b>
Descrizione dei dati .....	27
Popolazione considerata .....	29
Criteri di inclusione .....	29
<i>Asma grave .....</i>	<i>33</i>
<i>Asma allergico.....</i>	<i>33</i>
Statistica descrittiva preliminare del campione .....	34
Prevalenza.....	36
Comorbidità.....	38
Consumo farmaceutico .....	39
Utilizzo di servizi sanitari.....	46
<i>Ospedalizzazioni .....</i>	<i>46</i>
<i>Accessi al Pronto Soccorso.....</i>	<i>48</i>
<i>Specialistica ambulatoriale.....</i>	<i>50</i>
<b>Pazienti ad alto utilizzo di servizi sanitari.....</b>	<b>51</b>
Metodologia utilizzata .....	53
Risultati ottenuti .....	54
<b>Conclusioni .....</b>	<b>58</b>

Limiti .....	59
<b><i>Bibliografia e sitografia</i></b> .....	<b>61</b>
<b><i>Appendice</i></b> .....	<b>70</b>
Appendice A .....	70
Appendice B .....	71
Appendice C .....	73

## Indice Tabelle

---

<i>Tabella 1: Prevalenza, Incidenza, Mortalità, Dalys (review).....</i>	<i>17</i>
<i>Tabella 2: Impatto economico (review).....</i>	<i>26</i>
<i>Tabella 3: Dataset dei flussi amministrativi e relativo numero di osservazioni disponibili. ....</i>	<i>28</i>
<i>Tabella 4: Composizione percentuale dei residenti nel territorio di competenza di ASL4 per sesso e fascia d'età. ....</i>	<i>29</i>
<i>Tabella 5: Criteri implementati per l'identificazione della popolazione asmatica. ....</i>	<i>32</i>
<i>Tabella 6: Criteri per l'identificazione dell'asma grave. ....</i>	<i>33</i>
<i>Tabella 7: Contributo assoluto (%) di ciascun criterio di inclusione per l'identificazione della popolazione asmatica.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabella 8: Contributo esclusivo (%) di ciascun criterio di inclusione per l'identificazione della popolazione asmatica.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabella 9: Prevalenza (%) della patologia asmatica per fascia d'età e sesso. ....</i>	<i>36</i>
<i>Tabella 10: Prevalenza (%) e numero di abitanti nei comuni. ....</i>	<i>37</i>
<i>Tabella 11: Comorbidità nei pazienti asmatici.....</i>	<i>39</i>
<i>Tabella 12: prevalenza d'uso per categoria terapeutica nel 2022. ....</i>	<i>42</i>
<i>Tabella 13: Consumo medio giornaliero dei pazienti asmatici per categoria terapeutica nel 2022.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabella 14: Consumo medio giornaliero dei pazienti asmatici per principio attivo nel 2022. ....</i>	<i>43</i>
<i>Tabella 15: Aderenza alla terapia con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03*).....</i>	<i>44</i>
<i>Tabella 16: Aderenza alla terapia con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03*) in funzione della tipologia di asma. ....</i>	<i>45</i>
<i>Tabella 17: Farmaci più utilizzati per codice ATC. ....</i>	<i>46</i>
<i>Tabella 18: Pazienti asmatici con almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria di asma nel periodo 2019-2022. ....</i>	<i>47</i>
<i>Tabella 19: Pazienti asmatici con almeno un accesso in PS con diagnosi di asma nel periodo 2019-2022.....</i>	<i>48</i>
<i>Tabella 20: Percentuale di accessi in pronto soccorso in funzione del codice di priorità al triage. ....</i>	<i>49</i>
<i>Tabella 21: Pazienti asmatici con almeno un esame o un test specialistico nel periodo 2019-2022. ....</i>	<i>50</i>
<i>Tabella 22: Frequenza di accesso in pronto soccorso: caratteristiche socio-demografiche e cliniche. ....</i>	<i>51</i>
<i>Tabella 23: Frequenza di ricovero: caratteristiche socio-demografiche e cliniche. ....</i>	<i>52</i>
<i>Tabella 24: Descrizione delle variabili impiegate nell'analisi econometrica. ....</i>	<i>54</i>

<i>Tabella 25: Incidence-rate ratios (IRR) stimati dall'implementazione del primo modello sulle variabili di interesse.....</i>	<i>55</i>
<i>Tabella 26: Incidence-rate ratios (IRR) stimati dall'implementazione del secondo modello sulle variabili di interesse.....</i>	<i>56</i>

## Indice Figure

---

<i>Figura 1: Composizione percentuale dei DALYs globali nel 2019.</i>	13
<i>Figura 2: Profilo di Salute della popolazione ligure (2018): prevalenza delle malattie respiratorie croniche.</i>	16
<i>Figura 3: Composizione del costo medio annuo per ciascun paziente asmatico secondo Accordini et al. (2013).</i>	24
<i>Figura 4: Composizione del costo medio annuo per ciascun paziente asmatico in funzione del livello di controllo della patologia secondo Accordini et al. (2013).</i>	24
<i>Figura 5: Territorio di competenza di ASL4 e relativi distretti sociosanitari.</i>	27
<i>Figura 6: Composizione (%) del campione di asmatici per sesso e fascia d'età.</i>	35
<i>Figura 7: Sottocampione di asmatici affetti da forma grave e allergica della patologia.</i>	35
<i>Figura 8: Composizione (%) del sotto-campione di asmatici gravi per sesso e fascia d'età.</i>	36
<i>Figura 9: Prevalenza (%) dell'asma per sesso e fascia d'età.</i>	37
<i>Figura 10: Prevalenza (%) dell'asma nei comuni di ASL4.</i>	38
<i>Figura 11: Tipologia di trattamento dei pazienti asmatici.</i>	40
<i>Figura 12: Dinamica della prevalenza d'uso, complessiva e in monoterapia, delle categorie terapeutiche più diffuse.</i>	41
<i>Figura 13: Tipologia di diagnosi di asma nei ricoveri dei pazienti osservati.</i>	47
<i>Figura 14: Numero medio di ricoveri, complessivi e con diagnosi di asma, dei pazienti asmatici nel periodo 2019-2022.</i>	48
<i>Figura 15: Numero medio di accessi in PS, complessivi e con diagnosi di asma, dei pazienti asmatici nel periodo 2019-2022.</i>	49
<i>Figura 16: Numero medio di esami diagnostici e visite specialistiche per i pazienti asmatici nel periodo 2019-2022.</i>	50
<i>Figura 17: Frequenza percentuale delle variabili dipendenti.</i>	53

## Premessa

---

L'asma è una malattia respiratoria cronica molto diffusa a livello mondiale e caratterizzata da una forte eterogeneità degli aspetti clinici e patogenetici [1], [2], [3], [4]. Solitamente si manifesta attraverso un'inflammazione ricorrente delle vie aeree e una conseguente iperresponsività bronchiale che determina i sintomi più diffusi, ovvero respiro sibilante, senso di costrizione toracica, tosse e crisi respiratorie ("attacchi d'asma") [5]. Questi possono variare in intensità nel tempo, risolvendosi spontaneamente o in risposta all'utilizzo di farmaci [6]. Talvolta però, i pazienti possono sperimentare episodi acuti (c.d. esacerbazioni) di asma, durante i quali si assiste ad un peggioramento dei sintomi e della funzionalità respiratoria. Se non accompagnati da un trattamento adeguato, questi eventi possono aggravarsi e, in taluni casi, risultare fatali [7] anche in pazienti con forme apparentemente lievi [8].

L'asma è considerata un disturbo complesso in quanto collegata ad una moltitudine di elementi che interagiscono tra di loro influenzandone eziologia ed andamento [2]. Le determinanti più rilevanti sono: i. fattori ambientali (es. inquinamento dell'aria, presenza di polline, muffe o altri allergeni); ii. fattori legati alle caratteristiche del paziente (es. obesità, infezioni, allergie, esposizione al fumo); iii. fattori genetici (es. predisposizione alla malattia) [9].

Lo studio delle caratteristiche demografiche, cliniche e/o fisiopatologiche ha permesso di identificare alcuni cluster riconoscibili (c.d. fenotipi asmatici), che però, fatta eccezione per la forma più grave della malattia, non risultano strettamente correlati con specifici processi patologici o risposte al trattamento [5]. I più comuni fenotipi clinici individuati sono l'asma allergico, l'asma non allergico, l'asma con esordio in età adulta, l'asma con persistente limitazione del flusso aereo e l'asma con obesità [10], [11], [12].

Tale complessità rende la diagnosi di asma piuttosto complicata, ma pur sempre fondamentale per evitare trattamenti non necessari o eccessivi e per una esclusione tempestiva di altre patologie "importanti" che condividono la stessa sintomatologia. Non esistendo una "golden rule", è necessario procedere ad una diagnosi clinica basata sull'accertamento della reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree, sull'esclusione delle possibili alternative e sull'anamnesi del paziente [13], finalizzata a valutare con precisione la natura dei sintomi, la loro evoluzione e tempistica, i fattori di rischio e la risposta al trattamento [2]. La Global Initiative for Asthma (GINA), organizzazione internazionale che promuove raccomandazioni per la gestione dell'asma, specifica chiaramente l'importanza di eseguire i test prima dell'inizio di qualsiasi trattamento, in quanto questi potrebbero migliorare il controllo della malattia rendendo più difficile la diagnosi [5].

Una volta diagnosticata la malattia, emerge l'ulteriore problema di verificarne l'entità. Per ovviare alla mancanza di indicatori oggettivi [2], l'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society (ATS/ERS) hanno elaborato delle linee guida (riconosciute anche da GINA) che prevedono che la gravità dell'asma sia definita attraverso una valutazione retrospettiva della difficoltà nella gestione della malattia [1]. In particolare, la forma grave della malattia è specificatamente individuata, dopo aver esaminato aderenza, comorbidità ed esposizione a fattori di rischio, come quella condizione che rende necessaria una terapia ad alti dosaggi per il suo "controllo", oppure che rimane non controllata nonostante la suddetta terapia [5]. Di conseguenza, il livello di trattamento indispensabile per controllare i sintomi e le esacerbazioni di ciascun paziente risulta fondamentale per definirne la categoria di appartenenza e distinguere tra asma lieve, moderato e severo.

Nel corso del tempo sono stati sviluppati diversi strumenti in grado di stimare rapidamente ed in modo standardizzato il livello di controllo dei sintomi dell'asma, senza ricorrere ad esami della funzionalità polmonare. Tra questi vi è l'Asthma Control Test (ACT) [14], ovvero un questionario basato su cinque domande riguardanti i sintomi, l'utilizzo di farmaci di emergenza e l'impatto della malattia sulle attività quotidiane [15].

Secondo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'asma ha un importante impatto economico derivante dalle ingenti spese sanitarie necessarie a garantire cure e trattamenti (c.d. costi diretti), alle quali si sommano svariati costi indiretti, come la minore produttività e la perdita di giorni di lavoro (o di istruzione). Al fine di consentire alle persone con asma di godere di una vita normale e attiva [16], il trattamento deve quindi ambire all'ottenimento di un buon controllo, in modo da minimizzare l'effetto dei sintomi e il rischio di esacerbazioni [2], che determinano una porzione rilevante dei "costi" connessi alla patologia [17].

## Review della letteratura

---

### Impatto epidemiologico e fattori di rischio socio-demografici

#### *Epidemiologia globale e principali fattori di rischio*

Il Global Burden of Diseases Study (GBD) è un programma di ricerca globale che misura periodicamente la perdita di salute in conseguenza di malattie, infortuni e fattori di rischio. In un articolo di recente pubblicazione inerente alle principali caratteristiche epidemiologiche delle malattie non trasmissibili (Non-Communicable Diseases, NCDs) è stato messo in evidenza il rilevante impatto delle malattie respiratorie croniche (Chronic Respiratory Diseases, CRDs), che nel 2019 sono risultate essere la terza causa di morte, con 4 milioni di decessi in tutto il mondo e con una prevalenza di 454,6 milioni di casi. Rispetto al 1990, i tassi di mortalità e di prevalenza standardizzati<sup>1</sup> per classi d'età riferiti al 2019 sono apparsi notevolmente diminuiti (rispettivamente del 41,7% e del 16,9%), segnalando l'efficacia delle molteplici iniziative globali che hanno permesso di migliorare la gestione di queste malattie. Ciononostante, nello stesso arco di tempo, i valori in termini assoluti del numero di decessi e del numero di pazienti affetti da CRDs sono sensibilmente aumentati (rispettivamente del 28,5% e del 39,8%), sottolineandone la persistente gravità e attualità [18].

Nel 2019, l'asma ha fatto registrare la più alta prevalenza (3.391,36 casi ogni 100.000 persone) e la più alta incidenza (477,92 casi ogni 100.000 persone) tra le CRDs, con 262,4 milioni di malati e 37,0 milioni di nuovi casi registrati a livello globale. Inoltre, nello stesso anno l'asma ha provocato oltre 461.000 decessi, risultando la seconda causa di morte tra le CRDs, e ha determinato una perdita a causa della disabilità di 21,6 milioni DALYs<sup>2</sup> (Disability-Adjusted Life Years), contribuendo alla maggior parte di DALYs imputabili alle CRDs negli individui di età inferiore ai 35 anni [18]. Pertanto, nonostante che anche per l'asma i tassi standardizzati per classi di età di prevalenza, incidenza, decessi e DALYs siano diminuiti in modo significativo dal 1990, questa malattia resta un problema mondiale con alti costi sociali ed economici, per i sistemi sanitari, per i pazienti e per la società nel suo complesso [7].

In un recente studio di Cao et al. (2022) [19] è stata approfondita l'analisi dei dati utilizzati dal GBD per valutare l'effetto che hanno avuto fattori come il periodo preso in considerazione, la fascia

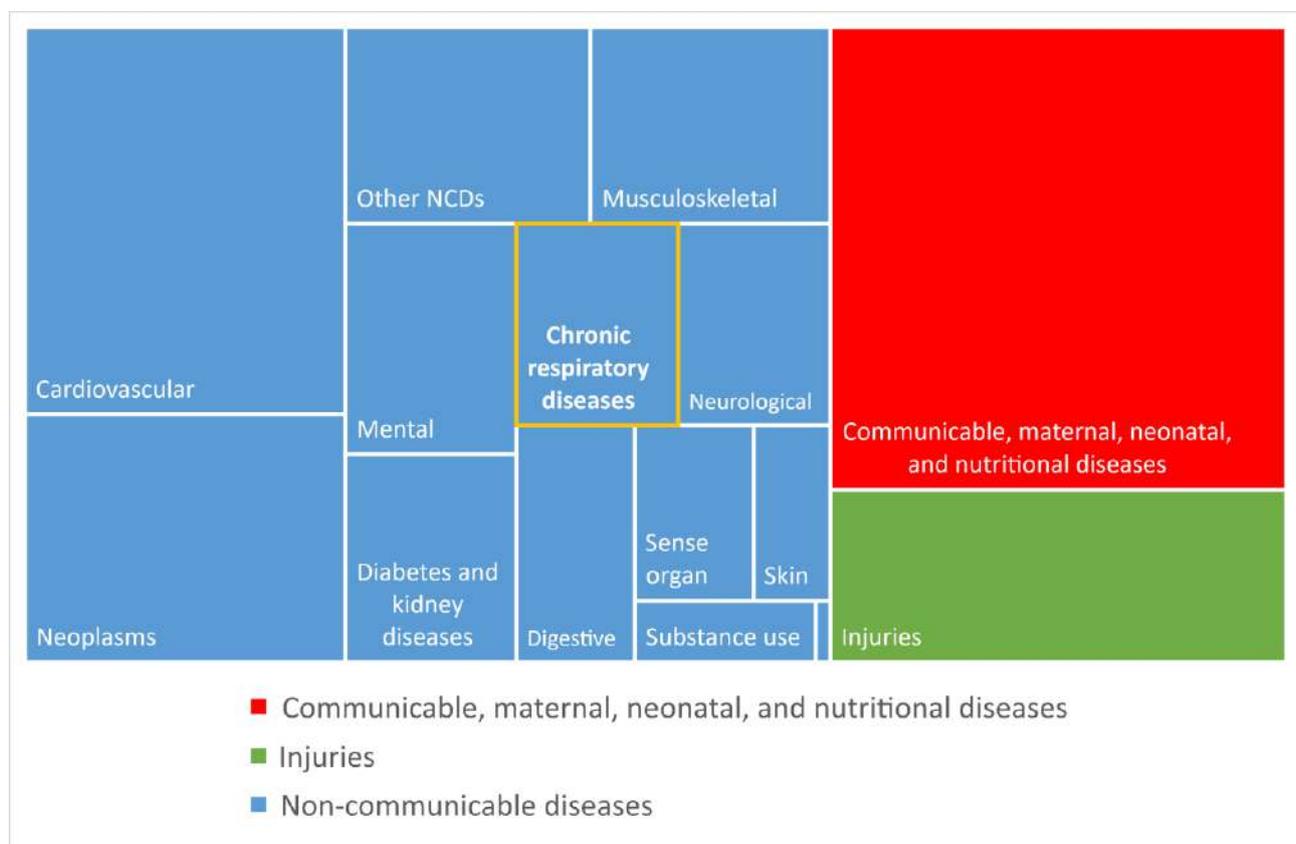
---

<sup>1</sup> La standardizzazione permette la comparabilità dei dati aggiustando per gli effetti confondenti relativi all'evoluzione della struttura della popolazione nel tempo

<sup>2</sup> I DALYs, o Disability-Adjusted Life Years, sono un indicatore che misura l'impatto complessivo di una malattia o una condizione sulla salute di una popolazione, rappresentando la somma degli anni di vita persi a causa di morte prematura e degli anni vissuti con disabilità.

d'età e la coorte di appartenenza, sui trend di incidenza e mortalità dell'asma tra il 1990 e il 2019. Tra i principali risultati ottenuti vi è l'evidenza di come la mortalità per asma sia sistematicamente correlata all'età degli individui [19]. Questo è ragionevolmente collegato al fatto che spesso gli attacchi tendono ad essere più gravi nelle persone più anziane [20], le quali sono anche frequentemente soggette a comorbidità che rendono più complesso il trattamento e talvolta influenzano negativamente l'aderenza alla terapia [21]. Questo risultato appare molto interessante in relazione al presente studio che si focalizza sui pazienti della Regione Liguria, ovvero la regione più anziana d'Italia e una delle più anziane in Europa.

Figura 1: Composizione percentuale dei DALYs globali nel 2019.



Fonte: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), "GBD Results", 2020.

Mattiuzzi & Lippi (2020), contrariamente al GBD 2019, hanno rilevato una forte diminuzione dei valori assoluti di decessi e DALYs tra il 1992 e il 2017, nonostante l'incidenza e la prevalenza assoluta siano aumentate significativamente. Inoltre, l'osservazione delle distribuzioni per età ha evidenziato un picco di incidenza e prevalenza tra le fasce più giovani ed un tasso di mortalità crescente al crescere dell'età, confermando quanto osservato da Cao et al. (2022) [19]. Infine, risulta degno di nota il fatto che tutte le misure epidemiologiche considerate hanno fatto registrare valori più alti nelle donne rispetto agli uomini [22].

La ricerca di differenze di genere ha interessato una discreta porzione della letteratura scientifica che ha evidenziato chiare differenze. Infatti, in diversi studi il sesso femminile è risultato essere un fattore di rischio indipendente per l'incidenza dell'asma non-allergico [23] e dell'asma con esordio in età adulta [24]. Altri studi hanno rilevato un'inversione di genere nel periodo della pubertà, con maschi che mostrano un maggior rischio di asma nei primi anni di vita, mentre le femmine incorrono in un rischio maggiore solo dopo l'adolescenza [25].

Nel tempo sono stati presi in considerazione numerosi altri fattori potenzialmente idonei a spiegare la prevalenza dell'asma, ottenendo però risultati spesso eterogenei e discordanti che riflettono in qualche modo la complessità stessa della malattia [26]. Le evidenze più condivise in letteratura riguardano l'esposizione attiva o passiva al fumo di tabacco e l'obesità [27], [28], [29]. Meno chiaro risulta il contributo dell'inquinamento atmosferico, la cui esposizione è comunque associata alla diminuzione della funzione polmonare, con maggiori tassi di ospedalizzazione e aumento del rischio di esacerbazioni [30]. Appare interessante la correlazione inversa rilevata da alcuni studi tra il livello di istruzione e il rischio di asma [29], [31].

Un recente articolo pubblicato da Ebmeier et al. (2017) ha indagato il trend dei decessi causati dall'asma basandosi sulle informazioni contenute nel database sulla mortalità del World Health Organization (WHO). Dall'analisi condotta, sebbene limitata a 46 paesi e alla fascia di età 5-34 (per minimizzare il rischio di confusione con altre patologie), è emerso come il tasso di mortalità per asma sia marcatamente diminuito tra il 1993 (0,44 decessi ogni 100.000 persone) e il 2006 (0,19 decessi ogni 100.000) per poi rimanere stabile negli anni successivi [32].

Uno studio su più Paesi e su 5 diversi database ha rilevato l'associazione tra mortalità e fattori di rischio quali: presenza di comorbidità sottostanti, età avanzata, abitudine al fumo, precedenti di esacerbazioni gravi [33].

### *Epidemiologia in Europa e in Italia*

Per approfondire l'impatto epidemiologico in determinate aree, così da confrontarlo con le stime globali, si è deciso di analizzare i dati utilizzati dal GBD e resi disponibili dall'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [34]. Da ciò è emerso come nel 2019 il tasso di prevalenza rilevato in Europa e in Italia, rispettivamente 4.673,19 e 4.246,29 pazienti asmatici ogni 100.000 persone, sia stato superiore a quello globale, ovvero 3.391,36 pazienti ogni 100.000 persone. Al contrario, in entrambe le aree è stato rilevato un tasso di incidenza inferiore, con 427,56 e 343,43 nuovi casi diagnosticati ogni 100.000 persone a fronte di 477,92 nuovi casi ogni 100.000 persone registrati su scala mondiale. Inoltre, anche la mortalità per asma è risultata molto più bassa, rispettivamente 1,81 e 0,89 decessi ogni 100.000 abitanti, rispetto a quella globale pari a 5,96 morti

ogni 100.000 individui. Queste evidenze sono in linea con quelle presentate da diversi articoli scientifici che rilevano come le aree più sviluppate presentino sistematicamente tassi di prevalenza maggiori e tassi di mortalità minori rispetto a quelle meno sviluppate [19], [35].

Con riferimento alla popolazione italiana emerge come nel 2019 la fascia di età tra 0 e 9 anni sia stata quella con i tassi di prevalenza (2.637,52 ogni 100.000) e di mortalità (0,01 ogni 100.000) inferiori, ma allo stesso tempo abbia presentato l'incidenza più elevata (816,34 ogni 100.000). Come visto in precedenza, gli individui con più di 70 anni sono risultati quelli con il valore più alto di mortalità e DALYs. Inoltre, i dati riferiti alle donne sono risultati sistematicamente maggiori rispetto agli uomini.

Una ricerca di To et al. (2012), realizzata analizzando le informazioni raccolte nell'ambito della World Health Survey (WHS) promossa dalla WHO per valutare la salute delle popolazioni, ha prodotto delle stime di prevalenza dell'asma leggermente superiori rispetto a quelle riferite dal GBD: 4,27% a livello globale, 5,1% in Europa e 6,05% in Italia [36]. Quest'ultimo risultato è comunque in linea con i valori ottenuti in altre due ricerche [37], [38]. Infatti, da un'indagine trasversale su un campione rappresentativo della popolazione italiana, è emersa una prevalenza della malattia pari al 6,10% [37]. Mentre, un'analisi dei dati raccolti tra il 2007 e il 2010 nell'ambito dello studio Gene Environment Interactions in Respiratory Diseases (GEIRD) ha stimato una prevalenza dell'asma in Italia pari al 6,6%, registrando un aumento del 38% nella prima decade del millennio [38].

L'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane ha recentemente pubblicato un report nel quale è presente una sezione dedicata alle malattie croniche, che si ritiene possano essere responsabili per quasi l'80% della spesa sanitaria [39]. In una delle ricerche contenute in tale rapporto, basata sull'analisi del database Health Search/IQVIA Health Longitudinal Patient Database (HS/IQVIA Health LPD), che raccoglie i percorsi assistenziali dei medici di medicina generale in Italia, è emersa una crescita tendenziale tra il 2015 e il 2019 delle stime di prevalenza di alcune malattie croniche, come ipertensione, scompenso cardiaco, diabete, osteoartrosi, malattia di Parkinson, disturbi tiroidei, asma bronchiale e Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Per quanto riguarda l'asma è stata stimata una prevalenza del 9,0% (dato medio italiano), valore doppio rispetto a quello rilevato dal GBD (circa 4%), e anche in questo caso maggiore nelle donne (F: 9,6% vs M: 8,2) e in alcune regioni, tra le quali la Liguria (9,1%) [39]. Sebbene i dati sembrano discordanti, il fenomeno di generale incremento di molte cronicità desta particolare preoccupazione, in quanto determina un aumento costante del bisogno di salute della popolazione, mettendo a rischio il funzionamento e la sostenibilità del sistema sanitario nazionale e regionale [39].

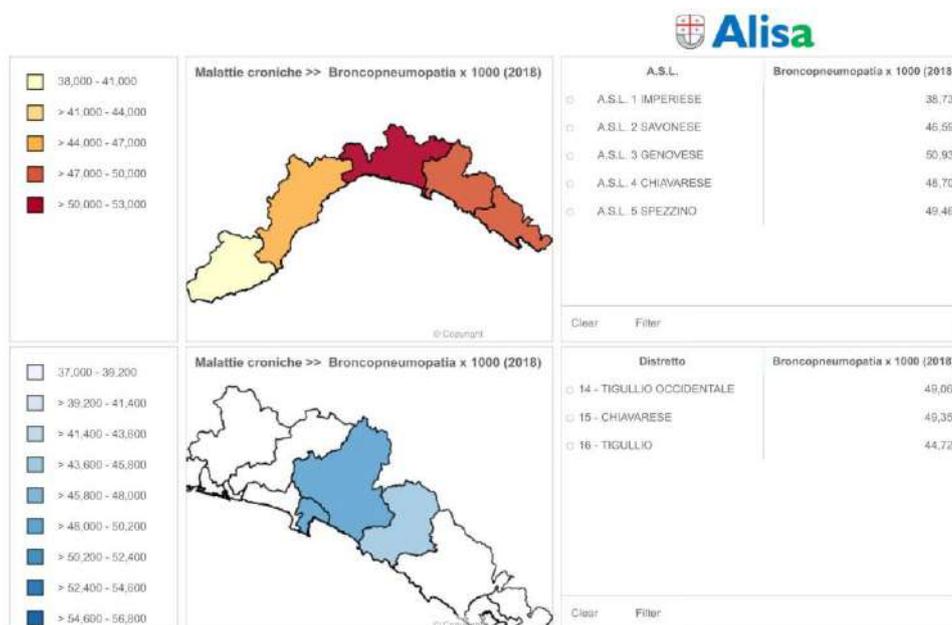
Nel più recente rapporto pubblicato, l'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) ha presentato i dati epidemiologici dell'asma in Italia nell'anno 2021, utilizzando la

versione aggiornata del database HS/IQVIA Health LPD. La prevalenza stimata è quindi risultata pari all'8,8%, con un valore molto maggiore nelle Regioni del Sud e Isole (11,2%) rispetto a quelle del Nord e del Centro (entrambe 7,4%), mentre l'incidenza registrata nel Paese è risultata pari al 0,24% [6]. Questo valore è coerente con l'incidenza media annua pari al 0,26%, stimata da Pesce et al. (2015) sulla base delle informazioni raccolte da tre distinti studi multicentrici [40].

In Italia esistono due importanti progetti, SANI (Severe Asthma Network in Italy) e MANI (Mild/Moderate Asthma Network in Italy), che hanno tra i loro obiettivi quello di creare un osservatorio in grado di monitorare dettagliatamente la patologia e la sua evoluzione nel tempo in relazione ai trattamenti disponibili. Negli articoli pubblicati è presente una stima per l'Italia della prevalenza dell'asma intorno al 4%, vale a dire più di 2.000.000 di pazienti di cui si suppone che il 50-75% sia affetto da una forma lieve, il 15-45% da una forma moderata e il 5-10% da una forma grave [41]. In questa ultima categoria, che rappresenta il 50% dei costi globali della malattia [42], rientrano tutti gli individui che sperimentano frequenti esacerbazioni, fanno uso di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria e orale, sono spesso soggetti ad accessi al pronto soccorso e a ricoveri.

Il Profilo di Salute della popolazione ligure, progetto di ALISA (Azienda Ligure Sanitaria) che ha la finalità di fornire strumenti di facile lettura per informazioni nel campo sanitario, risulta un importante riferimento per la presente ricerca. Infatti, tra gli indicatori sviluppati è presente anche la stima della prevalenza delle malattie respiratorie croniche, ottenuta dall'analisi dei flussi amministrativi relativi alle ASL (Azienda Sociosanitaria Ligure) della Liguria.

Figura 2: Profilo di Salute della popolazione ligure (2018): prevalenza delle malattie respiratorie croniche.



Fonte: Profilo di Salute ASL/Distretti 2019 - ALISA (InstantAtlas™ Report) [43].

I risultati riferiti al 2018 [43] hanno evidenziato come la prevalenza di tali patologie (asma, BPCO e insufficienza respiratoria) risulti meno elevata nell'Imperiese e nel Savonese rispetto al resto della Liguria. In particolare, nel territorio di interesse della presente ricerca (Figura 2), ovvero l'area di competenza di ASL4, è stato stimato che 48,7 individui ogni mille residenti siano affetti da malattie croniche dell'apparato respiratorio, valore maggiore della media regionale, ma inferiore rispetto al Genovese e allo Spezzino. Più nel dettaglio, il distretto 15 Chiavarese ha fatto registrare la prevalenza più alta (49,35‰), seguita dal distretto 14 Tigullio Occidentale (49,06‰) e dal distretto 16 Tigullio (44,72‰).

Nella Tabella 1 sono riassunti i valori di prevalenza, incidenza, mortalità e DALYs emersi dalla review della letteratura.

*Tabella 1: Prevalenza, Incidenza, Mortalità, Dalys (review)*

	<b>Prevalenza</b>	<b>Incidenza</b>	<b>Mortalità</b>	<b>DALYs</b>	<i>References</i>
Mondo	3,4% - 4,27%	0,48%	0,00019% - 0,00596%	0,2785%	[18], [32], [36]
Europa	4,7% - 5,1%	0,43%	0,00152%	0,2498%	[34], [36]
Italia	4% - 9%	0,24% - 0,34%	0,00089%	0,1752%	[6], [34], [36], [37], [38], [39], [40], [41]
Liguria	9,1%	-	-	-	[39]

## Approcci terapeutici maggiormente utilizzati

La Global Initiative for Asthma (GINA) è un'organizzazione internazionale che elabora e aggiorna periodicamente le linee guida mediche per la gestione e la prevenzione dell'asma. L'ultimo report pubblicato nel 2023 prevede appunto che la diagnosi di asma sia emessa sulla base della valutazione storica dei sintomi caratteristici della patologia e sulla rilevazione della limitazione variabile del flusso d'aria espiratorio. Quest'ultima può essere eseguita attraverso alcuni test di funzionalità polmonare basati sull'osservazione, mediante spirometria, del volume espiratorio massimo in 1 secondo (FEV1), spesso considerato in relazione con la capacità vitale forzata (FEV1 / FVC), o del picco di flusso espiratorio (PEF). Una volta confermata la presenza di un difetto ostruttivo, è quindi necessario valutarne la "variabilità", rappresentata dalla variazione del FEV1 (o PEF) osservabile in risposta all'inalazione di un broncodilatatore ad azione rapida o all'adozione di altri tipi di trattamento (test di reversibilità) [5].

In aggiunta, esiste un ulteriore metodo, ovvero il test di provocazione bronchiale, finalizzato a valutare l'iperreattività delle vie aeree mediante l'utilizzo di metacolina per via inalatoria. Occorre però notare che, sebbene in caso di esito negativo si possa plausibilmente escludere la malattia, al contrario un risultato positivo potrebbe essere collegato ad altre patologie e non implica necessariamente la diagnosi di asma, richiedendo quindi l'analisi dei sintomi e delle altre caratteristiche cliniche [44], [45].

Nonostante non esista un trattamento risolutivo per l'asma, è comunque possibile controllarne il decorso mediante la predisposizione di un piano di gestione e di trattamento individualizzato. Questo, tenendo conto delle caratteristiche del paziente e dei fattori di rischio esistenti, deve ambire all'ottenimento del controllo della sintomatologia e alla minimizzazione del rischio di esacerbazioni, oltre che di eventuali effetti collaterali dei medicinali, in modo da permettere una migliore qualità di vita, riducendo l'utilizzo di risorse sanitarie e migliorando la performance sul lavoro [5].

Solitamente la terapia prevede l'impiego combinato di farmaci antinfiammatori somministrati per via inalatoria (preferibile alla via orale) e di farmaci broncodilatatori, finalizzati rispettivamente a ridurre l'infiammazione e ad aprire le vie aeree [16].

Le linee guida pubblicate da GINA raccomandano, anche per i pazienti con sintomi poco frequenti, l'assunzione regolare di un farmaco di controllo contenente corticosteroidi inalatori (inhaler corticosteroid, ICS) oltre ad un inalatore di sollievo/soccorso da utilizzare secondo necessità [5]. Nel primo gruppo rientrano principalmente le combinazioni tra ICS e beta2-agonisti a lunga durata d'azione (long-acting beta2-agonist, LABA), preferibilmente ICS-formoterolo. A seconda delle situazioni, è possibile aggiungere o sostituire altri farmaci, come antimuscarinici (anticolinergici) a lunga durata d'azione (long-acting muscarinic antagonist, LAMA),

antileucotrienici (leukotriene receptor antagonist, LTRA), o corticosteroidi per via orale (oral corticosteroid, OCS). La combinazione ICS-formoterolo è consigliata anche come farmaco di sollievo, ma solo se utilizzata anche come terapia di controllo, altrimenti è necessario ricorrere a farmaci beta2-agonisti a breve durata d'azione (short-acting beta2-agonist, SABA).

Inoltre, la strategia elaborata da GINA prevede l'adozione di un approccio graduale mirato ad aggiustare il trattamento secondo le caratteristiche del paziente e la sua risposta alla terapia. Per stabilire le modalità di assunzione e le dosi necessarie è stata quindi predisposta una scala a 5 step in funzione della difficoltà a controllare i sintomi [5].

A differenza del passato, le più recenti linee guida sconsigliano l'utilizzo degli OCS, se non come ultima opzione [5], a causa del rischio di effetti collaterali dovuti all'utilizzo prolungato, quali ipertensione, osteoporosi, cataratta, glaucoma, diabete [46].

Negli ultimi anni è stato intensificato l'utilizzo di diversi farmaci biologici (anticorpi monoclonali) come terapia aggiuntiva per i pazienti con l'asma in forma grave non controllata con altre terapie [6]. La sostenibilità di questi trattamenti innovativi, caratterizzati da costi molto elevati, rende ancora più importante un'efficace diagnosi della malattia e una corretta identificazione della sua entità, in modo da consentire un'accurata selezione dei pazienti [42].

Nel 2021 i medicinali maggiormente utilizzati per il trattamento dell'asma in Italia sono stati gli ICS+LABA, con una prevalenza d'uso del 12%, seguiti da SABA, ICS, ULTRA-LABA+ICS, LTRA e LAMA [6]. Allo stesso modo, l'associazione ICS+LABA è stata la categoria di farmaci maggiormente prescritta nel nostro Paese con un consumo giornaliero pari a 9,0 DDD/1000 abitanti [6].

Nonostante le raccomandazioni formulate da GINA riguardo l'utilizzo di ICS come terapia di mantenimento, diversi studi hanno registrato un'aderenza meno che ottimale per questa categoria di farmaci, stimata tra il 22%-63% [47], [48]. Tale fenomeno può essere ragionevolmente collegato a diversi fattori, tra i quali un eccessivo affidamento sui farmaci di soccorso che, permettendo un rapido sollievo dai sintomi, contribuiscono a sottostimare la gravità della condizione [2]. Questi medicinali però non proteggono dal rischio di future esacerbazioni, anzi il loro utilizzo regolare in assenza di ICS ne aumenta la probabilità, motivo per cui GINA sconsiglia caldamente il trattamento solo con farmaci SABA [5]. Si stima che la bassa aderenza alla terapia di controllo aumenti del 24% le esacerbazioni e del 60% le ospedalizzazioni dovute all'asma [47], oltre a rappresentare una sfida per l'identificazione dei pazienti con asma grave e resistente ad alte dosi di farmaci. Infatti, esiste una considerevole porzione di pazienti il cui controllo dei sintomi rimane inadeguato nonostante un'alta aderenza [47], [49].

Tutto ciò rende necessario l'inserimento nelle linee guida internazionali di indicazioni precise sull'identificazione (mediante misure oggettive e condivise) e sulla gestione del problema della non aderenza, distinguendo tra quella non intenzionale, causata da limitazioni nella capacità o nelle risorse, e quella intenzionale, legata alle credenze, abitudini e caratteristiche dei pazienti [50].

Nonostante la disponibilità di trattamenti efficaci, in letteratura è stato comunemente evidenziato come in molti paesi il controllo dell'asma non sia ottimale [14], [36], [51], [52], [53], [54], [55].

Secondo Price et al. (2014) solo un quinto (20,1%) dei pazienti in Europa ha manifestato un buon controllo della patologia [14]. In Italia, alcuni studi hanno stimato che tra il 19,8%-67,0% degli asmatici soffre di asma non controllato [56], [57], [58], [59], mentre De Marco et al. (2003) hanno verificato che solamente un paziente su dieci non ha riportato impedimenti alla vita quotidiana o esacerbazioni negli ultimi 12 mesi [53].

La mancanza di un buon controllo dell'asma è manifestata dalla persistenza di sintomi ed esacerbazioni [51] che incidono negativamente sulla qualità della vita e aumentano il costo complessivo legato alla patologia. Infatti, tutto ciò si traduce in un maggiore utilizzo di risorse sanitarie, dovuto a ricoveri ospedalieri e accessi in pronto soccorso più frequenti [52], [53], [60], oltre a conseguenze in termini di minore produttività e perdita di giornate di lavoro [61].

In generale, questi risultati sottolineano una diffusa inadeguatezza nella gestione della malattia, la cui finalità principale dovrebbe essere appunto l'ottenimento del controllo e la minimizzazione del rischio di esacerbazioni o di effetti collaterali. Diversi studi hanno evidenziato lacune nel monitoraggio della malattia, registrando ad esempio un numero insufficiente di test di funzionamento polmonare [53]. To et al. (2012) hanno invece segnalato come a livello globale solo una moderata porzione di individui con una sintomatologia riconducibile all'asma abbiano ottenuto una diagnosi ufficiale e/o ricevuto un trattamento adeguato [36].

Uno dei principali fattori associati all'assenza di controllo della patologia è la bassa aderenza alla terapia di mantenimento [52], che non permette il raggiungimento di un controllo sul lungo termine. Infatti, è stata frequentemente riscontrata una discordanza [62] tra la reale gravità dello stato di salute e il livello di controllo percepito dei pazienti, spesso sopravvalutato dagli stessi, i quali tollerano sintomi e limitazioni alla vita quotidiana come se fossero inevitabili [14], [51], [63]. Questo fenomeno è risultato collegato alla bassa aderenza ai trattamenti preventivi [14], [47], [64] e all'alto utilizzo di medicinali per il sollievo rapido, che insieme conducono ad uno scarso controllo della sintomatologia e ad un maggiore rischio di attacchi gravi [49], [51], [58], [63]. Lo studio GAPP (Global Asthma Physician and Patient), condotto nel 2005, ha però registrato in Italia una percentuale

(65%) di asmatici trattati con una combinazione ICS+LABA molto maggiore rispetto agli altri paesi considerati nell'indagine [6].

Come già anticipato precedentemente, altri fattori sono associati ad un controllo sub-ottimale dell'asma: età, età di comparsa della patologia, obesità, presenza di comorbidità (come depressione, reflusso gastroesofageo, sinusite), inadeguatezza del trattamento, basso livello di scolarizzazione, genere (femminile), esposizione (stagionale o continua) ad allergeni o fattori irritanti [20], [49], [52], [53], [55], [56], [57], [58], [59], [65], [66], [67].

Siccome il controllo della malattia è raggiungibile nella maggioranza dei pazienti [59], [68], un miglioramento della gestione dell'asma e delle terapie esistenti, nel rispetto delle linee guida internazionali, potrebbe prevenire una buona parte delle conseguenze cliniche ed economiche legate alla stessa [69], [70].

## Impatto socio-economico dell'asma

L'asma è una patologia cronica molto diffusa a livello globale che comporta considerevoli e preoccupanti conseguenze economiche e sociali [71], [72]. In particolare, questa condizione determina un pesante onere in termini di risorse sanitarie e servizi utilizzati, incide su molti aspetti della vita dei soggetti affetti, come famiglia e socialità, e ostacola lo svolgimento di attività giornaliere<sup>3</sup> e lavorative, traducendosi anche in un costo sociale e in una perdita di produttività.

A conferma dell'interesse e preoccupazione per le conseguenze economiche di questa patologia, si rileva una vasta letteratura sul tema del cost-of-illness, ovvero il valore delle risorse consumate a causa della malattia. Generalmente questi studi adottano una prospettiva di valutazione sociale, includendo costi ed aspetti sociali [72], ma talvolta prediligono la prospettiva individuale [73] o la prospettiva del sistema sanitario pubblico [74].

Nonostante questa abbondanza di fonti, i risultati ottenuti sono spesso difficili da confrontare tra loro a causa delle differenze nella struttura delle ricerche, nelle definizioni dei costi e nelle unità di misura utilizzate, oltre che per i diversi periodi presi in considerazione [72], [73].

In generale però, tutte le analisi suggeriscono come l'asma rappresenti un pesante fardello sia per i pazienti e le famiglie, sia per la società nel suo complesso [5], [73]. Inoltre, l'entità dell'impatto socio-economico è sempre risultata correlata con il livello di severità (e di controllo) di ciascun individuo asmatico [60].

Alcuni recenti studi hanno stimato che l'asma costa ogni anno complessivamente circa 81,9 miliardi di \$ negli USA [75] e 19,3 miliardi di € in Europa (considerando la popolazione tra 15-64 anni) [76].

I costi totali derivanti dall'asma si dividono principalmente in due macro-categorie: costi diretti e costi indiretti [77]. Talvolta, vengono menzionati anche i costi intangibili collegati alla qualità della vita e alla percezione dello stato di salute, la cui conversione in termini monetari risulta però piuttosto complicata [78], [79], [80].

I costi diretti dell'asma si stima rappresentino approssimativamente l'1%-3% delle spese mediche totali in molti Paesi [78]. In questa categoria rientrano gli oneri sostenuti per ricoveri e accessi al pronto soccorso, per visite da medici di medicina generale e da specialisti, per esami e test diagnostici e per medicinali [81]. Alcuni studi hanno stimato che il costo dei farmaci rappresenta la componente più rilevante dei costi diretti [61], [73], [74], [82], mentre altri hanno rilevato una maggiore "incidenza" dei servizi di emergenza e delle ospedalizzazioni [69], [72].

---

<sup>3</sup> Activities Of Daily Living (ADL).

In un lavoro di Nurmagambetov et al. (2018) è stato stimato che negli USA ciascun paziente asmatico determina in media il doppio dei costi diretti rispetto ai non asmatici, facendo registrare una spesa medica pro capite maggiore di circa \$3.266, di cui \$1.830 imputabili al costo per farmaci [75].

I costi indiretti collegati all'asma solitamente includono le giornate di lavoro o studio perse [80], utilizzate come proxy della minore produttività, la rinuncia ad attività quotidiane, la disabilità temporanea o permanente e le morti premature [83]. Molti studi hanno evidenziato la significativa incidenza di questa categoria [51], [73], che si ritiene costituisca più del 50% dei costi totali collegati alla patologia [72], [76], [78].

L'onere causato dall'asma è strettamente associato ai sintomi e alle esacerbazioni che pregiudicano la qualità della vita degli individui e la loro performance sul lavoro, aumentando l'utilizzo di servizi sanitari [65], [71], [80]. Svareti studi hanno evidenziato che il costo complessivo medio per paziente aumenta quando l'asma è poco controllato [49], [53], [55], [59], [60], [61], [66], [71], [72], [76], [82], soprattutto a causa di una maggiore spesa per ricoveri e pronto soccorso [58] che rappresentano una porzione rilevante dei costi diretti [82]. Tutto ciò sottolinea la necessità di un piano di gestione e di trattamento personalizzato e finalizzato all'ottenimento di un buon controllo dei sintomi e alla minimizzazione del rischio di esacerbazioni. Sebbene non nella totalità dei casi, questo risultato può essere conseguito per la maggior parte dei pazienti, permettendo di ridurre l'eccessivo fardello della malattia e risparmiando, si stima, il 20% dei costi diretti [84]. Altri studi hanno evidenziato come i pazienti con un buon controllo della patologia incorrono in un minore costo per visite e per esami diagnostici rispetto a quelli con un controllo subottimale [76], contribuendo al risparmio di circa il 30% dei costi totali [77]. Occorre però notare che, siccome il controllo dei sintomi è strettamente collegato all'aderenza alla terapia, i pazienti con asma controllato mostrano in media un maggiore uso giornaliero di medicinali [53] e, di conseguenza, un più alto costo per il trattamento farmacologico [76], [77] rispetto ai pazienti con asma non controllato. Questa maggiore spesa viene compensata da una consistente riduzione dei costi indiretti, consentendo di ottenere un costo complessivo minore [77].

Secondo Accordini et al. (2013), la mancanza di controllo della malattia è la determinante più importante del costo totale, che risulta tre volte più alto per i pazienti non controllati rispetto ai restanti [76].

Gli altri fattori associati ad una maggiore spesa complessiva sono: la presenza di comorbidità [72], [79], come riniti allergiche [78] o tosse cronica [76], l'obesità [71], la frequenza delle esacerbazioni registrate nella storia clinica [65], [74], l'utilizzo di OCS come terapia di mantenimento [74], l'esposizione al fumo di tabacco [30] e il genere femminile [59]. Riguardo all'età i risultati sono contrastanti [20], [72], [77], [79], [82], mentre la fase di vita di comparsa del disturbo risulta associata

ad una maggiore spesa complessiva [20], [67]. Al contrario, i pazienti con asma atopico, ovvero con sovrapproduzione di immunoglobuline E (IgE) contro i comuni allergeni ambientali, incorrono solitamente in un costo totale inferiore [76], in conseguenza della minore gravità rispetto all'asma non-atopico [85].

Negli USA è stato stimato che in media un paziente con asma non controllato comporta un costo complessivo annuo superiore di \$ 1.675 rispetto ai soggetti con asma controllato, con un maggiore utilizzo di risorse sanitarie e una minore produttività [60]. Analogamente, Yaghoubi et al. (2019) hanno stimato che la mancanza di controllo della patologia determina un aumento dei costi diretti di \$ 1.349 e una perdita del 12,7% in più di tempo di lavoro [84].

Accordini et al. (2013) in uno studio pubblicato nel 2013 hanno calcolato che un paziente adulto costa in media € 1.583 ogni anno, sui quali pesano per il 62,5% i costi indiretti e per il 37,5% i costi diretti, rappresentati principalmente dalla spesa per i farmaci (53,1%) e per i servizi ospedalieri (25,0%). A conferma di quanto detto in precedenza, la stima del costo medio è risultata variare tra i € 509 annui dei pazienti con asma controllato e i € 2.281 di quelli con asma incontrollato, con la quota riferita ai medicinali che si riduce al diminuire del controllo dall'87,6% al 16,2% [76].

Figura 3: Composizione del costo medio annuo per ciascun paziente asmatico secondo Accordini et al. (2013).

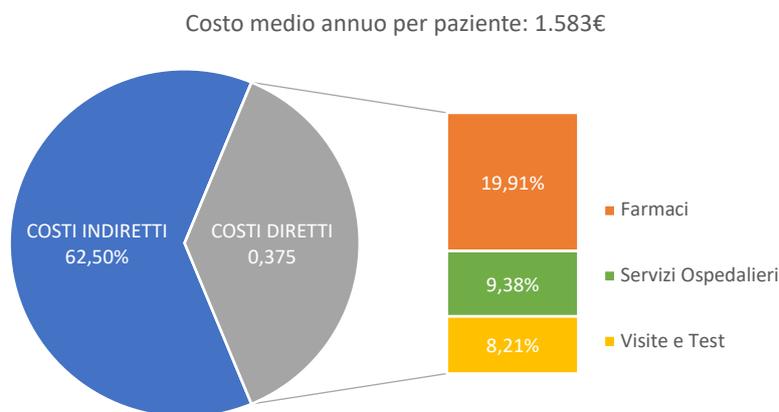
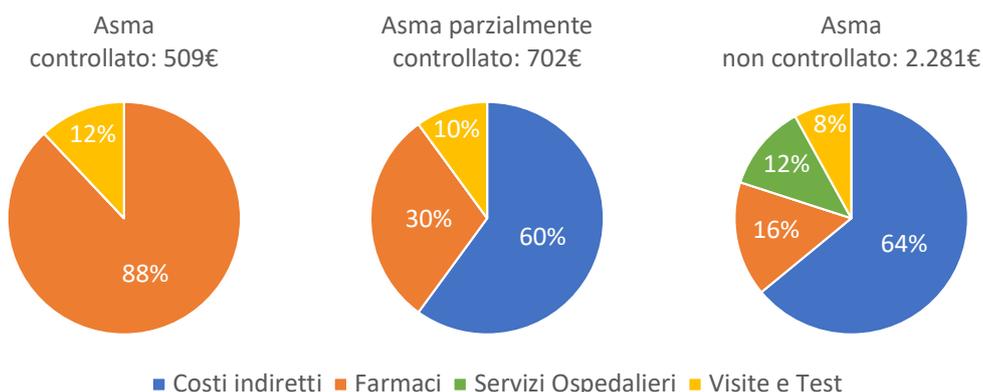


Figura 4: Composizione del costo medio annuo per ciascun paziente asmatico in funzione del livello di controllo della patologia secondo Accordini et al. (2013).



Numerosi studi hanno evidenziato come i pazienti con asma grave comportino costi complessivi maggiori [61], [65], [69], [71], [72], [74], [80], [81], [86]. Il che è ragionevolmente imputabile alla maggiore difficoltà di questi individui a controllare i sintomi nonostante una terapia ottimizzata e gli alti dosaggi, con conseguenti esacerbazioni e ospedalizzazioni [56].

Uno studio condotto su 16 cliniche italiane specializzate nella cura dell'asma nel 1999 ha stimato un costo totale annuo per ciascun paziente asmatico pari a € 1.260, il 52% del quale attribuibile alla perdita di giorni di lavoro (costi indiretti). Inoltre, suddividendo gli individui in base alla gravità della patologia, è stato evidenziato come il valore spaziasse tra i € 720 per i pazienti con asma intermittente, quindi più controllato, e i € 3.228 per quelli con asma grave non controllato [69].

Lo studio HERCULES, sviluppato sulla base di dati real-world provenienti dal registro SANI (Severe Asthma Network Italy), ha stimato il costo medio annuo per ciascun paziente con asma grave non controllato pari a € 5.331 [87]. Questo valore tiene conto dell'impatto economico di comorbidità, visite, test diagnostici e qualità della vita, escludendo la spesa per medicinali che è stata analizzata a parte. Da quest'ultima è emerso come la terapia più utilizzata sia l'associazione antinfiammatori/broncodilatatori (ICS+LABA) che costa mediamente € 372 all'anno, ma il 71% degli individui è risultato anche in trattamento con anticorpi monoclonali il cui costo è molto maggiore, ovvero circa € 17.182 [87]. Inoltre, è emerso come l'impiego di OCS per il trattamento dei pazienti con asma grave sia ancora piuttosto diffuso [88], nonostante le linee guida GINA raccomandino di limitarne l'utilizzo [5] a causa degli effetti collaterali che possono arrivare a costare ogni anno € 1.957,50 per ciascun individuo [46].

I pazienti con asma grave e/o non controllato, pur rappresentando una frazione relativamente contenuta, comportano una quota importante dei costi totali associati alla patologia [69], [79], [89], [90], [91]. Smith et al. (1997) hanno evidenziato come il 20% dei pazienti più dispendiosi comporta approssimativamente l'80% delle spese dirette totali, costando mediamente \$ 2.584, valore molto superiore ai \$ 140 medi osservati nel resto dei pazienti [91].

Lo studio Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes (SIRIO) ha stimato per ciascun paziente asmatico un costo medio pari a € 1.434,02 all'anno, con una flessione a €1.177,40 dopo 12 mesi di gestione appropriata da parte di uno specialista [80]. Infatti, alla fine del periodo di indagine è stata rilevata una diminuzione del livello di gravità dei pazienti e una riduzione del numero di esacerbazioni, di visite mediche, di ricoveri, di accessi in pronto soccorso e di giorni di lavoro persi a causa dell'asma. Questo risultato mette in luce una considerevole inadeguatezza del monitoraggio e della gestione di lungo periodo che, come spesso evidenziato [36], [53], [63], tende a discostarsi dalle linee guida internazionali, influenzando negativamente il controllo della patologia.

Una recente ricerca ha aggiornato i risultati ottenuti dallo studio SIRIO, evidenziando una forte riduzione (-17,5%) del costo totale medio, stimato in € 1.183,14 annui, ragionevolmente collegata al progressivo sviluppo di nuovi e migliori approcci terapeutici. In questo caso però, nonostante un generale aumento del controllo dell'asma, ad un anno dalla prima visita specialistica il valore medio rilevato è risultato maggiore (€ 1.290,89) rispetto a quello iniziale, con una più alta spesa per farmaci giornalieri, principalmente riconducibile ad una maggiore durata della terapia di mantenimento [81].

Il rapporto OsservaSalute del 2021 ha stimato il costo diretto per la gestione dei pazienti asmatici, sostenuto dal SSN per visite ambulatoriali, referti specialistici, test diagnostici e farmaci, individuando un valore medio di € 593 [39].

Tabella 2: *Impatto economico (review)*

			<i>References</i>
<b>Costo totale</b>			
aggregato	USA € 73,8 mld	Europa € 19,3 mld	[75], [76]
per paziente asmatico	€ 1.183,14 – € 1.583		[69], [76], [80], [81]
per pazienti con asma grave	€ 3.228 – € 5.331		[69], [87]
<b>Costi indiretti</b>			
per paziente asmatico	52% – 62,5% dei costi totali		[69], [76]
<b>Costi diretti</b>			
complessivi	1% – 3% della spesa sanitaria totale		[78]
per paziente asmatico	€ 2.942,7		[75]
per medicinali per paziente asmatico	€ 1.648,8		[75]
<b>Asma non controllato</b>			
incremento del costo totale per paziente	€ +1.139 – € +1.772		[60], [76]
incremento dei costi diretti per paziente	€ +1.142,6		[84]
<b>Asma controllato</b>			
riduzione del costo totale	– 30%		[84]
riduzione dei costi diretti	– 20%		[77]

Nota: al fine di rendere la tabella concettualmente uniforme, i valori in tabella sono espressi in termini annui e convertiti in Euro utilizzando il tasso di cambio dell'anno di riferimento riportati da OCSE. È bene sottolineare che questa tabella è stata concepita con la sola finalità di sintesi, in quanto i valori riportati sono stati stimati mediante metodologie e informazioni non omogenee, facendo inoltre riferimento ad archi temporali e a territori diversi tra loro, il che renderebbe fuorviante un confronto diretto.



- prestazioni diagnostiche e terapeutiche erogate da medici specialisti (specialistica ambulatoriale);
- esenzioni dal ticket concesse alla presenza di una determinata patologia.

Al fine di rispettare la normativa a tutela della privacy, in particolare le prescrizioni contenute nel Regolamento UE 2016/679, l'ASL4 ha provveduto ad una preventiva pseudo-anonimizzazione dei dati. Per fare ciò, a ciascun individuo è stato associato un codice univoco a 64bit, generato in modo casuale e irreversibile, che ne tutela l'identità pur consentendo di associare le diverse ricorrenze all'interno dei dataset. Occorre però notare che, seppur necessario, questa procedura comporta l'importante limite di non permettere future integrazioni al presente studio attraverso nuove estrazioni di dati.

Inoltre, la stessa ASL4 ha provveduto all'aggregazione "a monte" dell'età dei soggetti in fasce di consistente ampiezza (0-45; 46-65; 66+). Questa soluzione è ritenuta indispensabile al fine di prevenire l'identificazione degli assistiti tramite la combinazione con altri campi.

Infine, sempre per ragioni di riservatezza, non è stato possibile accedere alle informazioni riguardanti i decessi e i trasferimenti dei pazienti di ASL4. Per tale motivo, è stata valutata la data corrispondente all'ultima occorrenza di ciascun soggetto all'interno dei database, in modo da escludere, in quanto presumibilmente morti o trasferiti, quelli che non risultano aver sostenuto alcuna visita, ricovero o acquisto di medicinali nel periodo 2019-2022.

Le altre informazioni anagrafiche (in particolare sesso e comune di residenza) presenti nei flussi di dati sopracitati non hanno invece richiesto "rielaborazioni".

Le informazioni disponibili nei diversi dataset sono suddivise come indicato dalla Tabella 3.

*Tabella 3: Dataset dei flussi amministrativi e relativo numero di osservazioni disponibili.*

<b>Dataset</b>	<b>N. di osservazioni</b>
Anagrafe assistiti	167.403
Farmaceutica Diretta	248.702
Farmaceutica Convenzionata	5.303.224
Pronto Soccorso	149.040
Schede di dimissione ospedaliera	48.848
Specialistica Ambulatoriale	6.171.072
Esenzioni	96.596

## Popolazione considerata

Dalle statistiche demografiche raccolte da Istat, risulta che al 1° gennaio del 2023 [92] la popolazione residente nel territorio di competenza di ASL4 è pari a 140.678 individui, il 52,05% dei quali sono donne, mentre il restante 47,95% sono uomini. È rilevante sottolineare che il 28,36% dei residenti ha più di 65 anni, evidenziando una popolazione ben più anziana rispetto al resto del Paese, nel quale in media gli over 65 sono solamente il 22,80% [92]. La Tabella 4 riporta in grigio le percentuali di individui in funzione del sesso e dell'età, mentre in bianco mostra la porzione di uomini e di donne all'interno di ciascuna classe.

Tabella 4: Composizione percentuale dei residenti nel territorio di competenza di ASL4 per sesso e fascia d'età.

Sesso	Fascia d'età			Totale
	0 – 45 anni	46 – 65 anni	+65 anni	
Uomini	50,92%	48,82%	42,80%	47,95%
Donne	49,08%	51,18%	57,20%	52,05%
Totale	39,84%	31,81%	28,36%	

Sebbene l'ASL4 copra 30 comuni, più della metà dei residenti vive in tre di questi, ovvero Rapallo, Chiavari e Sestri Levante, i quali contano rispettivamente il 20,77%, il 19,45% e il 12,35% dei soggetti considerati.

## Criteri di inclusione

Il primo step dell'analisi è costituito dall'identificazione dei soggetti asmatici residenti nel territorio di competenza di ASL4, al fine di analizzarne le caratteristiche e stimare la prevalenza della patologia. Tuttavia, la definizione dell'algoritmo appropriato a questo scopo ha richiesto una lunga fase di studio della letteratura e l'elaborazione di complesse procedure di "identificazione".

La letteratura scientifica inerente all'individuazione dei pazienti mediante flussi amministrativi è infatti eterogenea e non presenta soluzioni univoche, data la particolare complessità del tema in oggetto [93]. Tale variabilità non riguarda i criteri basati sul codice di esenzione dal ticket (individuabile nel database corrispondente) e di diagnosi di asma (informazione ricavabile in caso di accesso alle strutture di emergenza e urgenza o in caso di ricovero ospedaliero), ma emerge dall'impiego di parametri fondati sul consumo farmaceutico. Infatti, i primi due criteri, sebbene pressoché inequivocabili, non sono in grado di "catturare" quella porzione di individui la cui patologia, di solito più lieve, non è stata diagnosticata o i cui sintomi non sono tali da rendere necessarie cure emergenziali o ricoveri ospedalieri [63], [94]. Per questo motivo, gli algoritmi per

identificare la popolazione asmatica fanno frequentemente affidamento anche sul consumo di farmaci “respiratori” (ATC<sup>4</sup>: R03) [95], la cui accuratezza è però limitata per due ragioni:

- i. tali dati sono sensibili alla ridotta aderenza ai trattamenti, evidenziata spesso dalla letteratura [2], [47];
- ii. i farmaci in questione possono essere utilizzati anche per altre patologie respiratorie.

Pertanto, l’elevato rischio di errore nella classificazione, dovuto soprattutto alle sovrapposizioni diagnostiche e terapeutiche tra asma e BPCO, ha contribuito all’implementazione di criteri di inclusione eterogenei e complessi, che si differenziano per le combinazioni dei medicinali, per le soglie quantitative e per gli intervalli di tempo considerati [93].

Per individuare la metodologia appropriata per il presente studio, in primo luogo si sono presi in considerazione i criteri di inclusione suggeriti dalle linee guida ministeriali, secondo i quali un individuo è considerato asmatico se soddisfa almeno una delle condizioni seguenti:

- 1) codice di esenzione per asma (007.493) rilasciato negli ultimi dieci anni;
- 2) diagnosi principale o secondaria di asma (codice ICD-9-CM<sup>5</sup>: 493\*) in seguito ad un ricovero con dimissione avvenuta negli ultimi cinque anni;
- 3) almeno un acquisto di zafirlukast (ATC: R03DC01) e/o montelukast (ATC: R03DC03) nell’ultimo anno;
- 4) acquisto di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03\*) nell’ultimo anno con Defined Daily Dose<sup>6</sup> (DDD) > 30% ed età < 45 anni.

In linea con i criteri qui elencati, nel presente studio si è ritenuto opportuno utilizzare i primi due parametri in quanto largamente impiegati in altri lavori [96], [97], estendendo però la ricerca delle diagnosi anche al database relativo agli accessi al pronto soccorso e limitando l’intervallo di tempo agli ultimi 4 anni (periodo disponibile).

---

<sup>4</sup> Il sistema di classificazione noto come ATC, ovvero Anatomical Therapeutic Chemical classification system, è uno strumento internazionale per categorizzare i farmaci in funzione delle loro caratteristiche chimiche e degli scopi terapeutici. Questa metodologia utilizza cinque differenti livelli di codifica alfanumerica, offrendo una panoramica dettagliata della classe terapeutica, del principio attivo e della forma farmaceutica del medicinale.

<sup>5</sup> La classificazione ICD-9-CM (International Classification of Diseases – 9th revision – Clinical Modification) è un sistema standardizzato che permette di organizzare malattie e traumatismi in gruppi secondo criteri definiti.

<sup>6</sup> La Defined Daily Dose (DDD) è una misura di riferimento standard, stabilita a livello internazionale, che indica la dose media giornaliera di un farmaco per la sua principale indicazione terapeutica nei pazienti adulti. La DDD permette di confrontare le diverse terapie e ad analizzare il consumo di farmaci tra diverse aree geografiche e nazioni, in quanto rappresenta un’unità di misura fissa indipendente dal prezzo, dalle valute, dalle dimensioni della confezione e dal dosaggio. Tuttavia, è importante notare che la DDD non corrisponde necessariamente alla dose effettivamente prescritta in ambito clinico, poiché rappresenta un valore di riferimento e può variare da caso a caso.

Anche il terzo criterio relativo alla somministrazione di due farmaci antiasmatici (zafirlukast e montelukast), appartenenti alla famiglia degli antagonisti dei leucotrieni (LTRA), specifici per il trattamento a lungo termine della patologia [5], [6] è sembrato adatto per l'identificazione dei pazienti asmatici.

È bene evidenziare che i soggetti individuati mediante questi primi tre criteri di inclusione possono essere considerati asmatici con ragionevole certezza, in quanto: l'esenzione dal ticket è rilasciata solo in seguito ad accertamento medico; i codici di diagnosi ICD-9-CM: 493\* sono specifici per l'asma; zafirlukast e/o montelukast, sebbene non molto utilizzati, sono farmaci impiegati esclusivamente nella cura dell'asma.

Con riferimento al quarto criterio suggerito dalle linee guida ministeriali sono emerse alcune riserve. Infatti, l'imposizione della soglia di età a 45 anni, sebbene consenta di scartare la maggioranza dei pazienti affetti da BPCO, limita fortemente l'analisi non permettendo di esaminare gli individui con asma in età adulta e/o con esordio tardivo della patologia [93]. Per questo motivo, in alternativa, si è preferito identificare i soggetti potenzialmente affetti da BPCO, in modo da separarli dai consumatori di farmaci "respiratori" [94]. Questa strategia, però, comporta la ricerca di un ulteriore algoritmo di "identificazione", complicando la metodologia da applicare. Come evidenziato nelle precedenti sezioni, la letteratura su questo tema risulta molto eterogenea e pertanto si è ritenuto opportuno partire dai seguenti criteri ministeriali:

- 1) codice di esenzione per BPCO (057) rilasciato negli ultimi dieci anni;
- 2) diagnosi principale o secondaria con codici ICD-9-CM 491\*, 492\*, 494\*, 496\*, in seguito ad un ricovero con dimissione avvenuta negli ultimi cinque anni;
- 3) acquisto di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03\*) nell'ultimo anno con Defined Daily Dose (DDD) > 30% ed età  $\geq$  45 anni.

Il terzo criterio, in quanto complementare a quello suggerito per l'asma, non è stato usato ai fini della presente indagine. Si è quindi scelto di implementare esclusivamente i criteri relativi ad esenzione e diagnosi, estendendo quest'ultimo anche agli accessi al pronto soccorso, ma limitando l'intervallo di tempo considerato agli ultimi quattro anni (vincolo dovuto alla disponibilità dei dati a nostra disposizione).

Occorre però specificare che, non esistendo una classe ICD-9-CM specifica per la BPCO, i codici utilizzati sono riferiti a disturbi correlati come: bronchite cronica (491.x), enfisema (492.x), bronchiectasie (494.x) e ostruzioni croniche delle vie respiratorie, non specificate altrove (496.x). Tuttavia, sebbene questa strategia non sia sufficientemente accurata per individuare esclusivamente i pazienti con BPCO, permette comunque di catturare quei soggetti che potrebbero aver avuto necessità di farmaci "respiratori" per problemi diversi dall'asma.

In Tabella 5 sono riassunti i criteri utilizzati nella presente ricerca per l'identificazione degli individui asmatici e i database ai quali sono stati applicati. I soggetti sono stati inclusi nel campione considerato se rispettano almeno una delle condizioni.

Tabella 5: Criteri implementati per l'identificazione della popolazione asmatica.

CRITERI DI INCLUSIONE	Arco temporale	Fonti
<b>I.</b> Codice di esenzione 007.493	2013 - 2022	ESEN
<b>II.</b> Codice di diagnosi ICD-9-CM: 493.xx	2019 - 2022	SDO e PS
<b>III.</b> Almeno 1 acquisto di zafirlukast e/o montelukast (ATC: R03CD01, R03CD03)	2019-2022	DD e CONV
<b>IV.</b> Acquisto di farmaci "respiratori" (ATC: R03) - con DDD > 30% - esclusione dei soggetti affetti da BPCO**	2019-2022	DD e CONV

**ESEN** = esenzioni dal ticket      **SDO** = Schede di Dimissione Ospedaliera      **PS** = accessi in Pronto Soccorso  
**DD** = Distribuzione farmaceutica Diretta      **CONV** = distribuzione farmaceutica Convenzionata

\*\* I soggetti individuati dal codice di esenzione (057) o da una diagnosi principale o secondaria con codici ICD-9-CM 491\*, 492\*, 494\*, 496\*.

Per quanto riguarda l'acquisto di farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03\*), il criterio IV, oltre ad escludere i soggetti potenzialmente affetti da BPCO, ambisce a "catturare" esclusivamente gli individui trattati in modo non occasionale, selezionando solo quelli con una copertura complessiva >30%. Questo indicatore è stato calcolato prendendo in considerazione solamente i pazienti con minimo due acquisti avvenuti ad almeno 30 giorni di distanza l'uno dall'altro e sommando le giornate di terapia corrispondenti a ciascuna confezione di medicinali acquistata, per poi rapportare il valore ottenuto all'arco di tempo tra il primo e l'ultima erogazione osservata. Tutto ciò merita però attenzione in quanto incrementa il rischio di selezionare un sottoinsieme di pazienti con determinate caratteristiche e con una certa aderenza [97].

A differenza delle indicazioni ministeriali, le condizioni 3 e 4 sono state estese a tutti gli anni a disposizione (2019-2022), al fine di ampliare la possibilità di monitoraggio e analisi dei pazienti individuati. Inoltre, l'imposizione di un vincolo di tempo annuale potrebbe impedire di catturare i soggetti con forme leggere della patologia, a causa della natura intermittente e della varietà dei sintomi, mentre la scelta di un intervallo di tempo maggiore tende ad aumentare la sensibilità e diminuire la specificità del criterio stesso [93].

### *Asma grave*

Una volta costituito il campione di pazienti asmatici residenti in ASL4, si è quindi proceduto all'identificazione di quei soggetti affetti da forma grave della patologia.

A tal fine, si è scelto di classificare la gravità dell'asma in funzione del trattamento farmacologico al quale sono sottoposti gli individui, indipendentemente dal livello di controllo manifestato, identificando i soggetti in cura secondo il livello di massimo (5° step) raccomandato da GINA per le forme più severe della patologia [5].

Questa strategia presuppone però l'osservanza delle linee guida internazionali oltre che l'appropriatezza della terapia somministrata, che talvolta risulta eccessiva o insufficiente [5]. Nonostante ciò, la definizione della gravità in funzione della "difficoltà di trattamento" della patologia è comunque largamente accettata sia nella letteratura che nella pratica clinica [5].

Pertanto, gli asmatici sono considerati come gravi se rispettano almeno una di queste condizioni (Tabella 6): sono trattati mediante anticorpi monoclonali, risultano in cura tramite dosi elevate di LABA+ICS, assumono in modo non occasionale farmaci LAMA come terapia aggiuntiva di mantenimento, oppure hanno acquistato almeno una confezione di OCS con codice di esenzione per asma (007). In ragione della difficoltà a valutare le singole dosi assunte, si è preferito utilizzare come proxy la copertura terapeutica garantita dagli acquisti effettuati durante il periodo di osservazione.

*Tabella 6: Criteri per l'identificazione dell'asma grave.*

<b>ASMA GRAVE</b>
<input type="radio"/> LAMA: copertura > 90% del periodo di osservazione
<input type="radio"/> LABA+ICS: copertura > 90% del periodo di osservazione
<input type="radio"/> Almeno un acquisto di anticorpi monoclonali
<input type="radio"/> Almeno un acquisto di OCS con codice di esenzione "007"

### *Asma allergico*

Una metodologia simile, basata anch'essa su criteri farmacologici, è stata utilizzata al fine di identificare i soggetti plausibilmente affetti da asma allergico. In questo caso, è stato utilizzato come proxy il consumo di farmaci antistaminici per uso sistemico, ovvero appartenenti alla classe ATC R06\*, da parte dei pazienti in esame.

## Statistica descrittiva preliminare del campione

Attraverso la metodologia illustrata nel paragrafo precedente è stato possibile identificare, a partire dai dati disponibili, i soggetti potenzialmente affetti da asma e residenti nei comuni di competenza di ASL4.

Il campione ottenuto è stato dapprima analizzato mediante statistica descrittiva, in modo da evidenziarne ampiezza e caratteristiche, mentre successivamente è stato esaminato l'utilizzo di risorse economiche e sanitarie ragionevolmente imputabile alla patologia.

Gli asmatici residenti nel territorio di ASL4 nel periodo 2019-2022 sono risultati complessivamente 7.938.

Le tabelle seguenti offrono una panoramica della rilevanza di ciascun criterio di inclusione. La Tabella 7 riporta il contributo assoluto di ogni condizione, ovvero il numero di soggetti individuato da ciascuna di esse, indipendentemente dal fatto che possano essere stati individuati anche da altri. La Tabella 8 mostra invece il contributo esclusivo di ogni singolo criterio, cioè il numero di casi individuati esclusivamente da ciascuna condizione.

Tabella 7: Contributo assoluto (%) di ciascun criterio di inclusione per l'identificazione della popolazione asmatica.

I	II	III	IV
1510	255	1092	6572
19,02%	3,21%	13,76%	82,79%

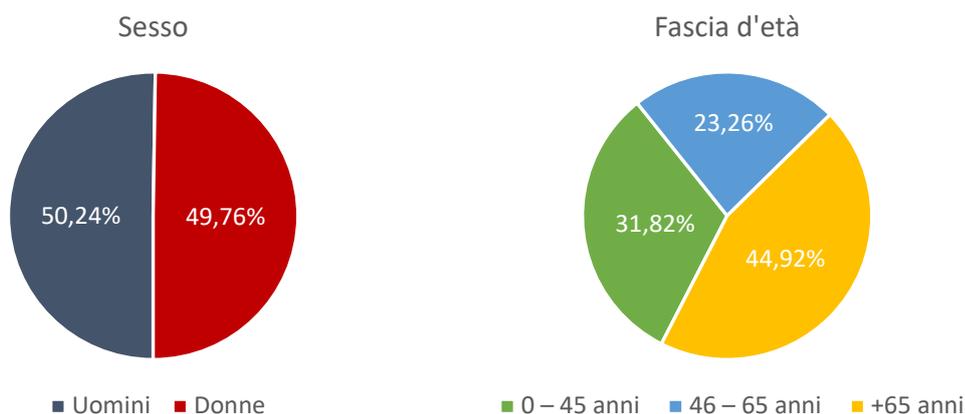
Tabella 8: Contributo esclusivo (%) di ciascun criterio di inclusione per l'identificazione della popolazione asmatica.

I	II	III	IV	+ Criteri
814	99	390	5379	1256
10,25%	1,25%	4,91%	67,76%	15,82%

Appare evidente il contributo preponderante del criterio di inclusione (IV), riguardante il consumo di medicinali con ATC: R03\* [97]. Questo risultato, potrebbe da un lato confermare la necessità di tenere in considerazione il consumo di farmaci nel processo di identificazione della popolazione asmatica, mentre dall'altro potrebbe segnalare una potenziale sovrastima dei risultati.

Il campione di asmatici ottenuto è composto per il 49,76% da donne e per il 50,24% da uomini. Inoltre, il 31,82% dei soggetti ha 45 anni o meno, il 23,26% ha un'età compresa tra i 46 e i 65 anni, e il restante 44,92% risulta avere più di 65 anni (Figura 6).

Figura 6: Composizione (%) del campione di asmatici per sesso e fascia d'età.



Poco sorprendentemente, oltre la metà dei pazienti asmatici individuati risiedono nei tre comuni più popolosi di ASL4, ovvero Rapallo (21,01%), Chiavari (19,40%) e Sestri Levante (11,58%).

È interessante osservare come il 42,01% dei soggetti in esame risulti beneficiario di esenzione per reddito, riscontrabile dal database sulla distribuzione convenzionata dei farmaci (codice di esenzione: E01, E02, E03, E04).

I criteri presentati nei paragrafi precedenti hanno permesso di individuare 888 soggetti, corrispondenti al 11,19% del campione, plausibilmente affetti da una forma grave di asma. Oltre la metà (57,55%) di questi individui ha più di 65 anni e sono in prevalenza uomini (52,36%).

I soggetti asmatici identificati come allergici sono risultati 2.225 (28,03%), in maggior parte donne (53,80%) e under 46 (42,88%), confermando la minore frequenza in età adulta [98]. Inoltre, 267 di questi pazienti sono anche affetti da forma severa della patologia (Figura 7).

Figura 7: Sottocampione di asmatici affetti da forma grave e allergica della patologia.

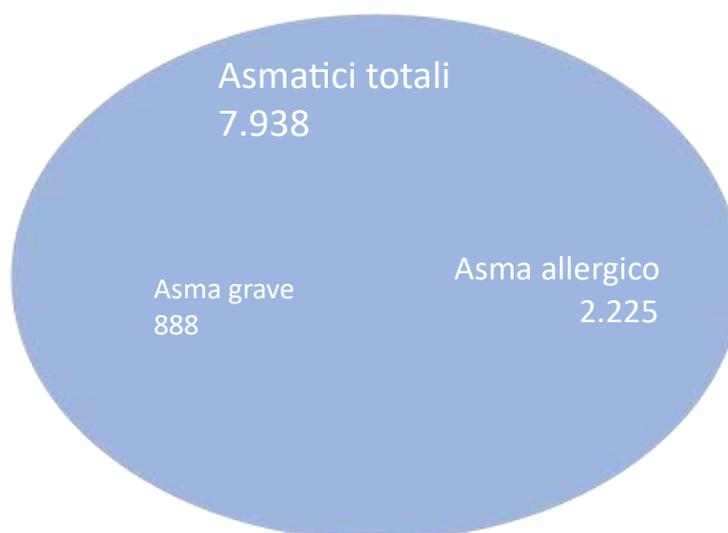
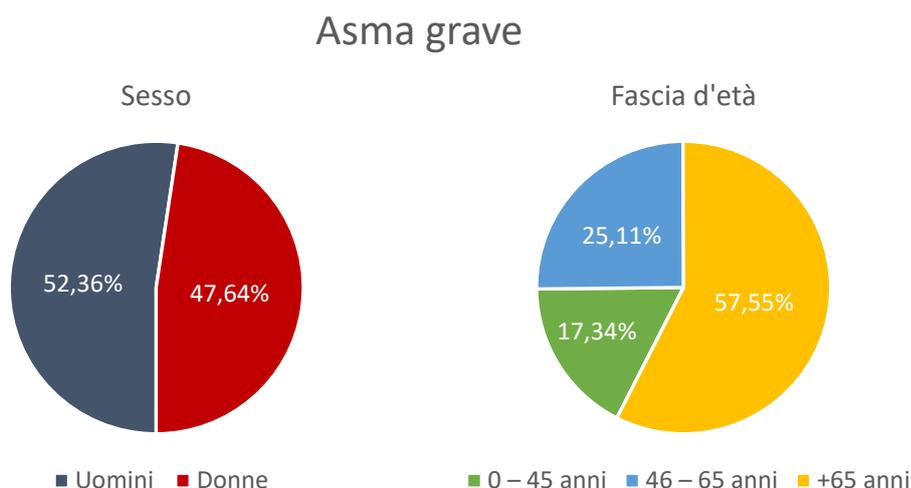


Figura 8: Composizione (%) del sotto-campione di asmatici gravi per sesso e fascia d'età.



### Prevalenza

Per una maggiore interpretabilità dei risultati, si è proceduto a calcolare i valori della prevalenza della patologia, dividendo il numero di asmatici, osservati almeno una volta nel 2022 (quindi presumibilmente vivi e non trasferiti), per il numero di individui residenti nei comuni di ASL4 stimati da Istat (al 1° gennaio 2023). Lo stesso calcolo è stato poi ripetuto suddividendo gli individui per classi di età, genere e luogo di residenza (Tabelle 8 e 9).

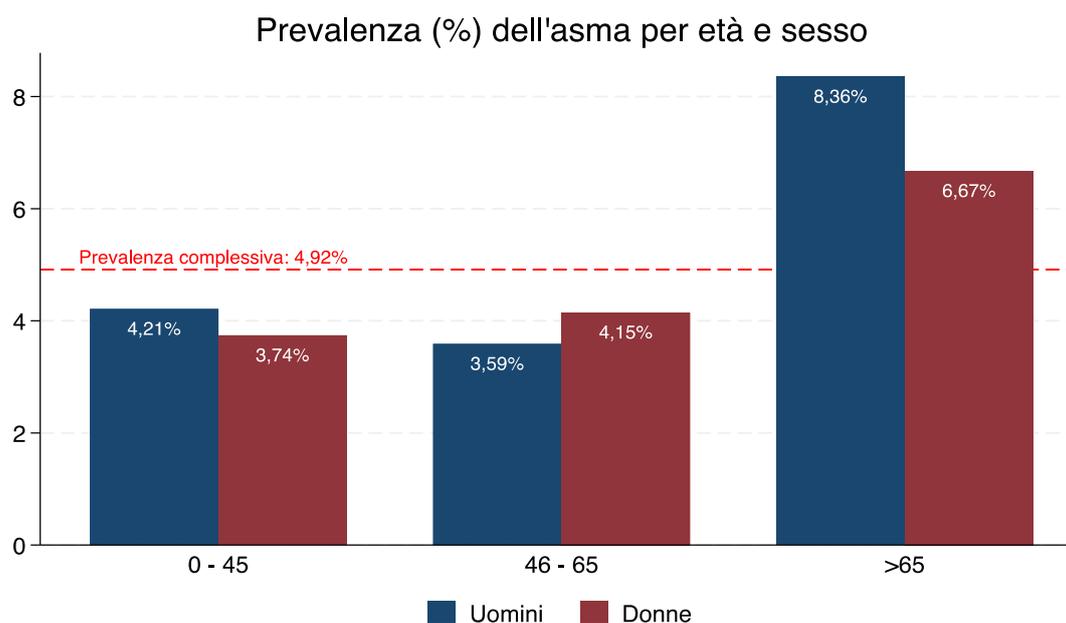
Secondo la metodologia di individuazione dei soggetti potenzialmente affetti da asma descritta in precedenza, nel 2022 la prevalenza della patologia nel territorio di competenza di ASL4 è risultata pari al 4,92% (Tabella 9). Questo valore è in linea con la letteratura corrente, che ha stimato una prevalenza in Italia tra il 4% e l'8% [6], [34], [36], [37], [38], [39], [40], [41], e con ulteriori studi che hanno implementato algoritmi analoghi (2,7% - 11%) [93].

Tabella 9: Prevalenza (%) della patologia asmatica per fascia d'età e sesso.

Sesso	Fascia d'età			Totale
	0 – 45 anni	46 – 65 anni	+65 anni	
Uomini	4,21%	3,59%	8,36%	5,06%
Donne	3,74%	4,15%	6,67%	4,78%
<b>Totale</b>	<b>3,98%</b>	<b>3,88%</b>	<b>7,39%</b>	<b>4,92%</b>

Diversamente da quanto rilevato da svariati studi [22], [37], [39], la prevalenza risulta essere superiore tra gli uomini (5,06%) rispetto alle donne (4,78%), e non vi è evidenza dell'inversione di prevalenza tra maschi e femmine comunemente segnalata in letteratura [2], [23], [24], [40], [67].

Figura 9: Prevalenza (%) dell'asma per sesso e fascia d'età.



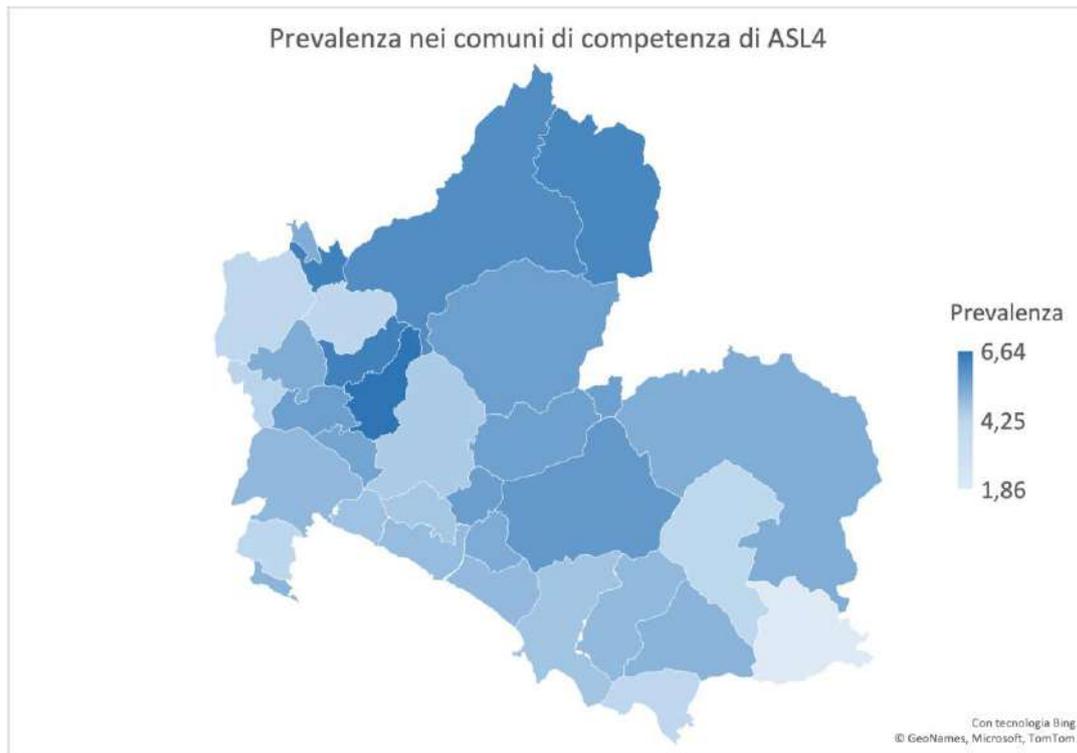
La fascia d'età "> 65 anni" mostra una prevalenza (7,39%) molto maggiore rispetto alle altre e ciò potrebbe essere legato alla sovrastima menzionata in precedenza o alla "cattura" equivoca di pazienti affetti da BPCO, patologia più diffusa tra gli anziani. Tra i soggetti con un'età compresa tra 46 e 65 anni l'asma risulta invece meno frequente.

I tre comuni con la più alta prevalenza sono Orero (6,63%), Lorsica (6,31%) e Santo Stefano d'Aveto (6,22%), mentre quelli con i valori minori sono Carro (1,86%), Moneglia (4,09%) e Neirone (4,11%) (Tabella 10).

Tabella 10: Prevalenza (%) e numero di abitanti nei comuni.

<b>Comune</b>	<b>Prevalenza stimata</b>	<b>Abitanti totali</b>
Orero	6,63%	498
Lorsica	6,31%	396
Santo Stefano d'Aveto	6,22%	996
...	...	...
Neirone	4,11%	851
Moneglia	4,09%	2540
Carro	1,86%	485

Figura 10: Prevalenza (%) dell'asma nei comuni di ASL4.



Nota: Figura elaborata a partire dai valori stimati della prevalenza per ciascun comune di ASL4.

## Comorbidità

Le comorbidità degli asmatici sono state analizzate secondo due modalità: innanzitutto è stato calcolato il Charlson Comorbidity Index<sup>7</sup> (CCI), basato sulle diagnosi ricevute dai pazienti asmatici, successivamente si sono osservate le esenzioni per patologia (rilasciate negli ultimi dieci anni) di ciascun individuo.

La Tabella 11 mostra i risultati ottenuti, sia considerando l'intero campione in esame, sia stratificando per asma grave o allergico. È interessante notare come gli asmatici con forma severa soffrano in media di un numero maggiore di comorbidità, come rilevato in letteratura [56], mentre il contrario accade per i soggetti allergici. Questo risultato potrebbe essere in parte attribuibile alla diversa composizione per età dei due sottogruppi, in quanto gli individui con asma grave sono in maggior parte over 65, ovvero più esposti a comorbidità [98]. Nonostante ciò, alcuni studi hanno evidenziato come l'asma non-allergico sia generalmente più grave e difficile da controllare [23].

---

<sup>7</sup> Il Charlson Comorbidity Index (CCI) stima la mortalità prevista per un paziente, utilizzando un sistema a punteggio in funzione delle condizioni patologiche (appartenenti a 17 categorie) di cui il soggetto è affetto. Se assume il valore zero significa che non sono state riscontrate comorbidità, mentre al crescere dell'indice cresce la mortalità attesa.

Nel dettaglio, le comorbidità più frequenti secondo il CCI sono l'insufficienza cardiaca, le malattie oncologiche e la BPCO, mentre le patologie più frequenti evidenziate dalle esenzioni sono le patologie oncologiche, l'ipertensione e il diabete mellito, confermando quanto evidenziato in letteratura [9], [37], [98].

Tabella 11: Comorbidità nei pazienti asmatici.

<b>Charlson Comorbidity Index</b>				
<b>CCI</b>	<b>Asma grave</b>		<b>Asma allergico</b>	
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
0,4002	0,3924	0,4606	0,4386	0,2999
<b>Numero di esenzioni per patologia</b>				
<b>N°</b>	<b>Asma grave</b>		<b>Asma allergico</b>	
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
1,2987	1,2931	1,3420	1,3052	1,2788

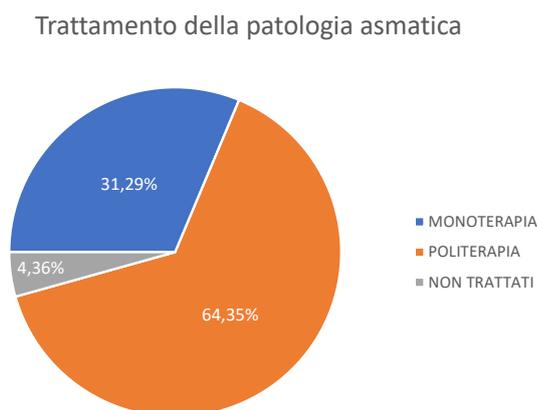
### Consumo farmaceutico

Dopo aver individuato e descritto il campione di soggetti asmatici residenti in ASL4, si è proceduto con l'analisi dei consumi farmaceutici, i cui risultati sono riportati nel presente paragrafo.

Per semplicità, non potendo conoscere con precisione la data della diagnosi, ciascun paziente è stato esaminato a partire dal momento di inclusione nel campione, corrispondente alla prima data utile in cui si è verificata una delle condizioni sopra elencate (data di rilascio dell'esenzione per asma, data di dimissione in caso di ricovero o di accesso al pronto soccorso con diagnosi di asma, data di inizio del trattamento con farmaci "respiratori").

Considerando l'intero campione di asmatici formato da 7.938 pazienti, il 4,36% di questi (346 individui) può essere considerato non trattato per la patologia, non avendo acquistato alcun farmaco con ATC R03\*. Questi soggetti sono in prevalenza uomini (54,34%) e con un'età inferiore ai 46 anni (74,57%). Inoltre, una buona parte degli individui considerati (31,29% corrispondente a 2.484 individui) è emerso essere in cura mediante un'unica categoria terapeutica (Figura 11), benché la maggioranza (64,35%) risulta comunque avere acquistato più farmaci differenti.

Figura 11: Tipologia di trattamento dei pazienti asmatici.



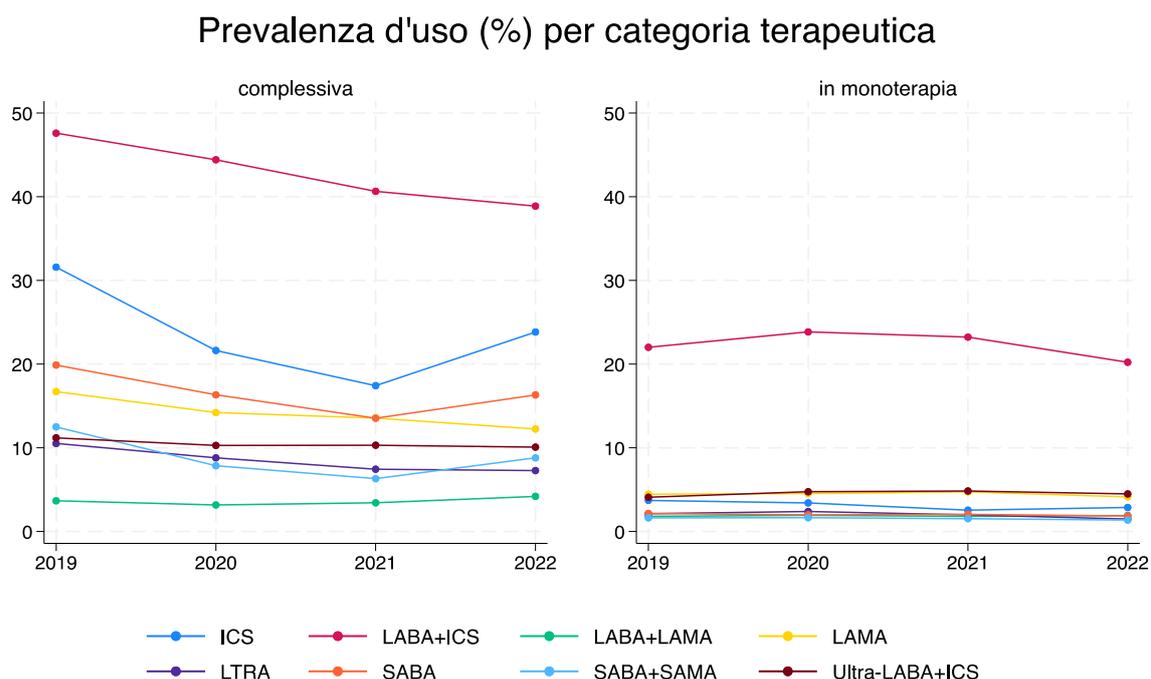
L'analisi è stata condotta utilizzando alcune misure standard, normalmente implementate da AIFA nel rapporto annuale su "L'uso dei Farmaci in Italia" [6]. Ove ritenuto interessante, tali indicatori sono stati analizzati in funzione di fascia d'età e genere.

Innanzitutto, per valutare la diffusione dei diversi trattamenti, è stata stimata, per ciascun anno a disposizione, la prevalenza d'uso delle categorie terapeutiche, ovvero il rapporto tra il numero di asmatici con almeno un acquisto di farmaci per il trattamento della patologia sul totale dei soggetti presenti nel campione nello stesso periodo considerato.

$$\text{Prevalenza d'uso} = \frac{\text{N. di utilizzatori}}{\text{N. di asmatici}} \times 100$$

Da ciò è emerso come la categoria più utilizzata sia la combinazione di LABA+ICS in un unico erogatore, acquistata nel 2022 dal 38,87% degli asmatici (Tabella 12), la quale risulta fondamentale per la terapia di mantenimento per tutte le forme della patologia, ad eccezione di quelle più lievi [5]. A dimostrazione di ciò, oltre il 20% degli individui considerati acquista unicamente questa tipologia di farmaci. Tuttavia, appare interessante osservare come la prevalenza d'uso dei LABA+ICS mostri una tendenza in diminuzione negli anni considerati (Figura 12). È bene però precisare che tale dinamica deve essere osservata con cautela in quanto potrebbe presentare alcune distorsioni causate dal progressivo aumento del numero dei pazienti asmatici individuati nei quattro anni considerati (denominatore della prevalenza d'uso), o legate alla coincidenza con il periodo della pandemia di Covid-19.

Figura 12: Dinamica della prevalenza d'uso, complessiva e in monoterapia, delle categorie terapeutiche più diffuse.



Nota: utilizzo in monoterapia identificato dall'acquisto di un'unica categoria terapeutica nell'anno di riferimento.

Le altre categorie più utilizzate sono i ICS, i SABA e i LAMA, in erogatori individuali, che nel 2022 hanno avuto una prevalenza d'uso rispettivamente pari a 23,83%, 16,31% e 12,25% (Tabella 12). Da un'analisi più approfondita, è facile notare come i pazienti che hanno acquistato farmaci appartenenti a queste singole categorie facciano spesso utilizzo anche di altri medicinali. Infatti, nel 2022 appena il 2,86% degli asmatici risultano trattati solo tramite ICS, in quanto questa terapia è indicata unicamente per la forma più lieve della patologia, preferendo spesso la combinazione con altri principi attivi, in particolare i LABA, in grado di restituire un più rapido sollievo dai sintomi e dalle esacerbazioni, garantendo un migliore controllo dell'asma [5]. Analogamente, solo l'1,84% degli individui presenti nel campione ha acquistato solo SABA nel 2022, il cui utilizzo in monoterapia è caldamente sconsigliato dalle linee guida internazionali, in quanto legato ad un maggiore rischio di esacerbazioni gravi e di mortalità legata all'asma [5]. Invece, è interessante osservare come il 4,14% degli asmatici abbia acquistato solo farmaci LAMA, il cui impiego però è raccomandato esclusivamente come terapia aggiuntiva nel trattamento dell'asma grave non controllato nonostante l'utilizzo di ICS-LABA [5].

Inoltre, è possibile rilevare come la prevalenza d'uso degli ICS e dei SABA sia molto più elevata tra gli asmatici con 45 anni o meno, mentre i LAMA risultano più diffusi tra gli over 65.

Tabella 12: prevalenza d'uso per categoria terapeutica nel 2022.

CATEGORIA	Prevalenza d'uso (%)						
	Totale	Monoter.	M	F	0 - 45	46 - 65	> 65
Altri R03	0,12	0,01	0,15	0,09	0,00	0,06	0,24
Anticorpi monoclonali	0,38	0,19	0,18	0,57	0,22	0,63	0,34
Cromoni	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ICS	23,83	2,86	24,29	23,39	35,72	15,34	19,83
Inibitori PDE-4	0,01	0,00	0,00	0,03	0,00	0,00	0,03
LABA	1,49	0,42	1,35	1,63	0,49	1,44	2,27
LABA+ICS	38,87	20,22	36,57	41,12	29,99	49,02	39,63
LABA+LAMA	4,19	1,91	5,89	2,54	0,04	1,79	8,75
LAMA	12,25	4,14	13,39	11,14	0,72	7,27	23,90
LAMA+LABA+ICS	1,87	0,65	2,20	1,54	0,04	0,98	3,76
LTRA	7,27	1,48	7,21	7,34	11,79	8,19	3,32
SABA	16,31	1,84	17,14	15,51	29,00	13,78	8,20
SABA+ICS	2,53	1,36	2,37	2,68	1,61	3,58	2,61
SABA+SAMA	8,79	0,20	8,29	9,28	8,16	6,17	10,81
SAMA	1,27	0,03	1,76	0,80	3,68	0,06	0,17
Teofilline	0,64	0,26	0,76	0,51	0,00	0,06	1,46
Ultra-LABA	0,48	0,12	0,47	0,49	0,00	0,06	1,08
Ultra-LABA+ICS	10,08	4,48	9,87	10,28	7,49	11,36	11,29

Al fine di osservare i consumi medi, per ciascuna categoria terapeutica è stato stimato il numero medio di dosi di farmaco acquistate giornalmente dai pazienti asmatici, prendendo l'anno come periodo di riferimento.

$$\text{DDD}/100 \text{ asmatici } die = \frac{\text{N. totale di DDD consumate in un anno}}{\text{N. di asmatici} \times 365 \text{ giorni}} \times 100$$

A conferma di quanto ottenuto dall'analisi della prevalenza d'uso, nella Tabella 13 è possibile osservare come i farmaci maggiormente consumati siano nuovamente quelli appartenenti alla categoria LABA+ICS, il che è ragionevolmente collegato al diffuso utilizzo di questi come terapia di mantenimento. Nel 2022 il numero medio giornaliero di dosi di LABA+ICS consumate da 100 asmatici è risultato pari a 19,52 DDD. Le altre categorie maggiormente consumate sono LAMA, Ultra-LABA+ICS e ICS, in linea con quanto riportato nel report Osmed [6].

Inoltre, è possibile osservare come, considerando l'intera classe ATC R03\*, il consumo medio giornaliero dei pazienti asmatici risulti crescente al crescere dell'età.

Tabella 13: Consumo medio giornaliero dei pazienti asmatici per categoria terapeutica nel 2022.

<b>Consumo medio giornaliero (DDD/100 asmatici die)</b>						
<b>CATEGORIA</b>	<b>Totale</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>0 - 45</b>	<b>46 - 65</b>	<b>&gt; 65</b>
Altri R03	0,03	0,03	0,04	0,00	0,00	0,08
Anticorpi monoclonali	0,23	0,12	0,33	0,09	0,30	0,29
Cromoni	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ICS	3,16	3,13	3,19	3,92	2,46	2,98
Inibitori PDE-4	0,01	0,00	0,01	0,00	0,00	0,01
LABA	0,84	0,81	0,87	0,28	0,83	1,27
LABA+ICS	19,52	18,59	20,42	11,67	24,23	22,68
LABA+LAMA	2,61	3,74	1,51	0,00	1,09	5,48
LAMA	7,26	8,05	6,50	0,27	4,03	14,46
LAMA+LABA+ICS	1,16	1,42	0,92	0,01	0,57	2,38
LTRA	2,97	2,69	3,23	2,96	4,42	2,12
SABA	2,90	3,04	2,76	4,28	3,05	1,76
SABA+ICS	1,27	1,15	1,38	0,71	1,82	1,36
SABA+SAMA	0,98	0,96	1,00	0,62	0,66	1,45
SAMA	0,24	0,33	0,14	0,71	0,00	0,02
Teofilline	0,26	0,31	0,20	0,00	0,04	0,58
Ultra-LABA	0,37	0,37	0,38	0,00	0,04	0,85
Ultra-LABA+ICS	5,46	5,23	5,68	3,12	6,23	6,77
<b>Tutti gli R03*</b>	<b>49,26</b>	<b>49,99</b>	<b>48,56</b>	<b>28,64</b>	<b>49,79</b>	<b>64,55</b>

La stessa analisi dei consumi è stata replicata suddividendo i farmaci per principio attivo, anziché categoria terapeutica. I risultati sono riportati nella Tabella 14 contenente le sostanze più consumate giornalmente dai pazienti asmatici nel 2022.

Tabella 14: Consumo medio giornaliero dei pazienti asmatici per principio attivo nel 2022.

<b>Consumo medio giornaliero (DDD/100 asmatici die)</b>						
<b>SOSTANZA</b>	<b>Totale</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>0 - 45</b>	<b>46 - 65</b>	<b>&gt; 65</b>
formoterolo e beclometasone	8,46	7,47	9,42	4,55	11,08	9,87
vilanterolo e fluticasone furoato	5,46	5,23	5,68	3,12	6,23	6,77
salmeterolo e fluticasone	3,82	3,93	3,72	2,90	3,53	4,70
formoterolo e budesonide	3,76	3,62	3,89	2,06	4,63	4,53
formoterolo e fluticasone	3,48	3,57	3,38	2,16	5,00	3,58
montelukast	2,97	2,69	3,23	2,96	4,42	2,12
salbutamolo	2,77	2,86	2,69	4,27	2,83	1,61
aclidinio bromuro	2,35	2,87	1,84	0,13	1,42	4,57
tiotropio bromuro	2,29	2,35	2,22	0,08	1,33	4,51
umeclidinio bromuro	1,54	1,58	1,50	0,05	0,82	3,09

L'aderenza al trattamento è stata valutata stimando il Medication Possession Rate (MPR), ovvero il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati dai farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (ATC: R03\*), calcolati in base alle DDD, e l'intervallo temporale di osservazione (tenendo conto dell'ultimo acquisto) di ciascun paziente.

$$\text{MPR} = \frac{\text{N. giorni di terapia}}{\text{Periodo di osservazione (aggiustato per l'ultimo acquisto)}} \times 100$$

In funzione di questo indicatore, la bassa aderenza è definita come una copertura terapeutica inferiore al 40% del periodo di osservazione (MPR < 40%) e mentre, al contrario, l'alta aderenza è verificata da una copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% del periodo di osservazione (MPR ≥ 80%).

Nella tabella 15 sono riassunti i risultati ottenuti dall'analisi dell'aderenza. Questi valori potrebbero essere in parte sovrastimati a causa della scelta di sommare l'intera copertura derivante dalle diverse tipologie di medicinali appartenenti alla famiglia ATC R03\*, le quali in alcuni casi potrebbero costituire un'unica terapia, rendendo necessaria una misurazione più complessa. Quindi, per semplicità, i valori di MPR maggiori di 100 sono stati normalizzati a 100.

Una volta fatte le dovute precisazioni, è possibile osservare (Tabella 15) come il 45,21% degli asmatici osservati abbia una bassa aderenza, mentre solo il 26,97% ha mostrato un MPR ≥ 80%. Inoltre, appare evidente come l'aderenza al trattamento cresca al crescere dell'età. Infatti, quasi il 40% degli asmatici over 65 ha mostrato un'alta aderenza, mentre tra gli under 45 sono risultati solo il 11,28%. Gli uomini hanno un valore medio di MPR e una percentuale di individui ad alta aderenza superiore alle donne.

Tabella 15: Aderenza alla terapia con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03\*)

	Aderenza (%)			MPR			
	Bassa	Media	Alta	Mean	Med	Min	Max
M	43,36	28,84	27,81	51,13	46,15	0	100
F	47,09	26,78	26,13	49,20	43,25	0	100
0 - 45	65,68	23,04	11,28	33,95	30,12	0	100
46 - 65	45,94	30,23	23,84	49,04	44,28	0	100
>65	30,34	29,95	39,71	62,24	63,90	0	100
<b>Totale</b>	<b>45,21</b>	<b>27,82</b>	<b>26,97</b>	<b>50,17</b>	<b>44,64</b>	<b>0</b>	<b>100</b>

Nota: bassa aderenza (MPR < 40%), media (40% ≤ MPR < 80%) e alta (MPR ≥ 80%).

L'aderenza è stata valutata anche stratificando il campione in funzione della tipologia di asma e i risultati sono riportati nella Tabella 16. È facilmente osservabile come i pazienti affetti dalla patologia in forma grave mostrino un'aderenza molto maggiore rispetto agli altri, con un valore quasi doppio dell'MPR medio. Infatti, soltanto il 7,32% di questi soggetti ha una bassa aderenza mentre ben l'85,36% risulta avere un'alta aderenza. Occorre precisare che ciò potrebbe essere una conseguenza diretta dei criteri, puramente farmacologici, utilizzati per individuare i pazienti con asma grave, definito appunto in funzione della "difficoltà di trattamento".

Al contrario gli individui con asma allergico mostrano un MPR medio inferiore agli altri e una maggiore porzione di soggetti con bassa aderenza, coerentemente con la minore gravità di questo fenotipo [23] che potrebbe quindi comportare una minore necessità di trattamento.

Tabella 16: Aderenza alla terapia con farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie (ATC: R03\*) in funzione della tipologia di asma.

	Aderenza (%)			MPR			
	Bassa	Media	Alta	Mean	Med	Min	Max
Non grave	49,99	30,40	19,62	45,17	40,01	0	100
<b>Grave</b>	7,32	7,32	85,36	89,83	100	0	100
Non allergico	44,09	27,99	27,92	50,94	45,83	0	100
<b>Allergico</b>	48,09	27,37	24,54	48,19	41,57	0	100
<b>Totale</b>	45,21	27,82	26,97	50,17	44,64	0	100

Nota: bassa aderenza (MPR < 40%), media (40% ≤ MPR < 80%) e alta (MPR ≥ 80%).

Infine, per completezza, sono state analizzate le famiglie di farmaci acquistate con maggiore frequenza dai pazienti asmatici. La tabella 17 riporta in ordine decrescente di osservazione, in tutti gli anni disponibili, le macrocategorie di medicinali, con il relativo codice ATC, corrispondente a gruppo anatomico (1° livello) e terapeutico (2° livello) principale.

Come auspicabile, la classe più frequentemente osservata è quella relativa ai farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (c.d. "respiratori"), seguita a distanza dai medicinali per disturbi correlati all'acidità nell'apparato gastrointestinale, e da quelli destinati al sistema cardiovascolare. Tutto ciò è legato alla presenza di alcune comorbidity comunemente evidenziata in letteratura, ovvero il reflusso gastroesofageo e le patologie cardiovascolari [2], [37], [67].

Tabella 17: Farmaci più utilizzati per codice ATC.

ATC	%	1° livello	2° livello
R03	20,47	sistema respiratorio	farmaci per disturbi ostruttivi delle vie respiratorie
A02	10,28	apparato gastrointestinale e metabolismo	farmaci per disturbi correlati all'acidità
C09	7,82	sistema cardiovascolare	sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina
B01	6,43	sangue ed organi emopoietici	antitrombotici
J01	4,93	antimicrobici generali per uso sistemico	antibatterici per uso sistemico
C10	4,92	sistema cardiovascolare	sostanze modificatrici dei lipidi
N06	3,77	sistema nervoso	psicoanalettici
C03	3,29	sistema cardiovascolare	diuretici
N02	2,92	sistema nervoso	analgesici

## Utilizzo di servizi sanitari

### Ospedalizzazioni

Dal database relativo alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) è stato possibile ricavare le informazioni riguardanti i ricoveri degli individui asmatici precedentemente identificati.

Per una maggiore precisione sono stati presi in considerazione soltanto le osservazioni aventi data di dimissione non precedente a quella di inclusione nel campione.

Innanzitutto, è bene notare ben il 23,46% dei soggetti considerati (1.862 individui su 7.938 totali) sono stati ricoverati almeno una volta nei quattro anni considerati (2019-2022), con una auspicabile prevalenza di soggetti over 65 (68,21%).

Nonostante ciò, soltanto l'1,50% degli asmatici (119 individui su 7.938 totali) risulta essere stato ricoverato almeno una volta con diagnosi principale o secondaria di asma (ICD-9-CM: 493\*), confermando il basso tasso di ospedalizzazione della patologia, se efficientemente controllata.

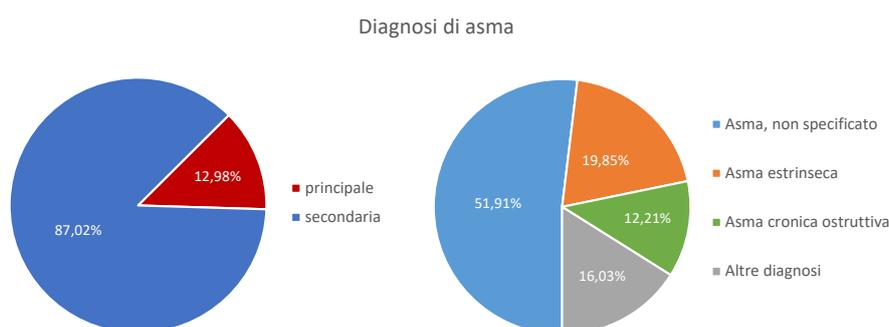
Dalla Tabella 18, riferita ai pazienti che hanno necessitato di almeno un ricovero per asma, è possibile osservare una netta prevalenza del genere femminile (61,34%), mentre non vi sono rilevanti differenze tra le fasce d'età.

Tabella 18: Pazienti asmatici con almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria di asma nel periodo 2019-2022.

<b>Pazienti con almeno un ricovero con diagnosi di asma</b>				
	0-45	46 - 65	>65	Totale
M	14,29%	13,45%	10,92%	38,66%
F	21,85%	12,61%	26,89%	61,34%
Totale	36,13%	26,05%	37,82%	100,00%

Occorre precisare però che, essendo il periodo considerato a cavallo della pandemia di Covid-19, i dati sui ricoveri possono risultare fuorvianti. A dimostrazione di ciò, le diagnosi principali più ricorrenti nei ricoveri dei pazienti asmatici, dopo la chemioterapia antineoplastica, sono state l'insufficienza respiratoria (ICD-9-CM: 518.81) e la polmonite, sia con agente non specificato (ICD-9-CM: 486) sia con Covid-19 identificato (ICD-9-CM: 480.41).

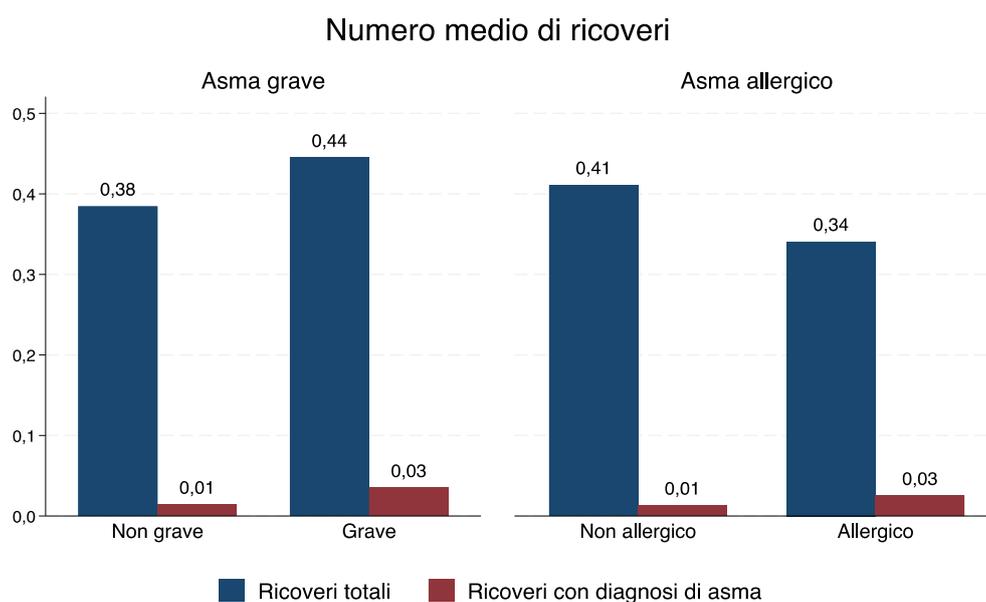
Figura 13: Tipologia di diagnosi di asma nei ricoveri dei pazienti osservati.



I ricoveri di pazienti asmatici nel periodo 2019-2022 sono stati in totale 3.106, ma soltanto 131 (4,22%) hanno ricevuto una diagnosi principale o secondaria di asma. Tra questi, in più della metà dei casi (68 ricoveri su 131, 51,91%) la diagnosi è stata “asma, tipo non specificato” (ICD-9-CM: 493.90), seguita da “asma estrinseca” (ICD-9-CM: 493.00) e da “asma cronica ostruttiva” (ICD-9-CM: 493.20). Inoltre, la maggioranza di queste ospedalizzazioni (103 su 131) è stata classificata come urgente e si è prevalentemente conclusa con la dimissione ordinaria al domicilio (125 su 131), mentre soltanto in un caso si è verificato il decesso del paziente. La durata media dei ricoveri con diagnosi di asma è di 10,76 giorni, con un valore mediano pari a 5 giorni.

Dalla Figura 14 è possibile osservare come i pazienti con asma grave subiscano mediamente un numero superiore di ricoveri complessivi e di ospedalizzazioni con diagnosi di asma rispetto a quelli con forma non severa. Al contrario i soggetti con asma allergico mostrano un minor numero di ospedalizzazioni degli individui non allergici, ma allo stesso tempo un valore superiore di ricoveri con diagnosi di asma.

Figura 14: Numero medio di ricoveri, complessivi e con diagnosi di asma, dei pazienti asmatici nel periodo 2019-2022..



### Accessi al Pronto Soccorso

Con la stessa strategia di analisi implementata per i ricoveri, sono stati analizzati gli accessi al Pronto Soccorso (PS) dei pazienti asmatici, considerando nuovamente soltanto quelli non precedenti all'inclusione del soggetto nel campione.

Più della metà (4.050 su 7.938, ovvero il 51,02%) degli individui considerati ha avuto almeno un accesso al PS nei quattro anni esaminati (2019-2022), con una prevalenza maschile e di over 65, ma soltanto l'1,94% (154 individui) ha ricevuto almeno una diagnosi (primaria o secondaria) di asma. Riguardo a questi ultimi, dalla Tabella 19 è possibile osservare come siano in maggioranza femmine (61,69%) e con meno di 46 anni (61,69%).

Tabella 19: Pazienti asmatici con almeno un accesso in PS con diagnosi di asma nel periodo 2019-2022.

<b>Pazienti con almeno un accesso in PS con diagnosi di asma</b>				
	0-45	46 - 65	>65	Totale
M	26,62%	8,44%	3,25%	38,31%
F	35,06%	16,88%	9,74%	61,69%
Totale	61,69%	25,32%	12,99%	100,00%

A differenza di quanto rilevato per le ospedalizzazioni, in quasi la totalità (95,43%) degli accessi al PS con dia asma, tale patologia è stata individuata come diagnosi principale. In particolare, la diagnosi più frequente è stata nuovamente molto generica, ovvero “asma, tipo non specificato”

(ICD-9-CM: 493.90). Inoltre, è stato osservato che su 175 accessi al PS con diagnosi di asma, sono 27 quelli per il quale è stato previsto un ricovero, prevalentemente in medicina generale.

Di seguito (Tabella 20) sono riportate le frequenze relative ai codici di priorità al triage degli accessi al pronto soccorso, suddividendo i pazienti tra non asmatici e asmatici. Per fare ciò, sono stati esclusi dal computo i dati relativi al 2022, onde evitare problemi di conversione dovuti all'introduzione del nuovo sistema di codici di priorità. È possibile osservare come gli accessi in pronto soccorso dei pazienti asmatici, e in particolare quelli con diagnosi di asma, siano stati mediamente più gravi di quelli dei non asmatici. Inoltre, risulta minore la quota di codici bianchi e verdi, facendo ragionevolmente supporre una minore porzione di accessi inappropriati da parte dei pazienti asmatici.

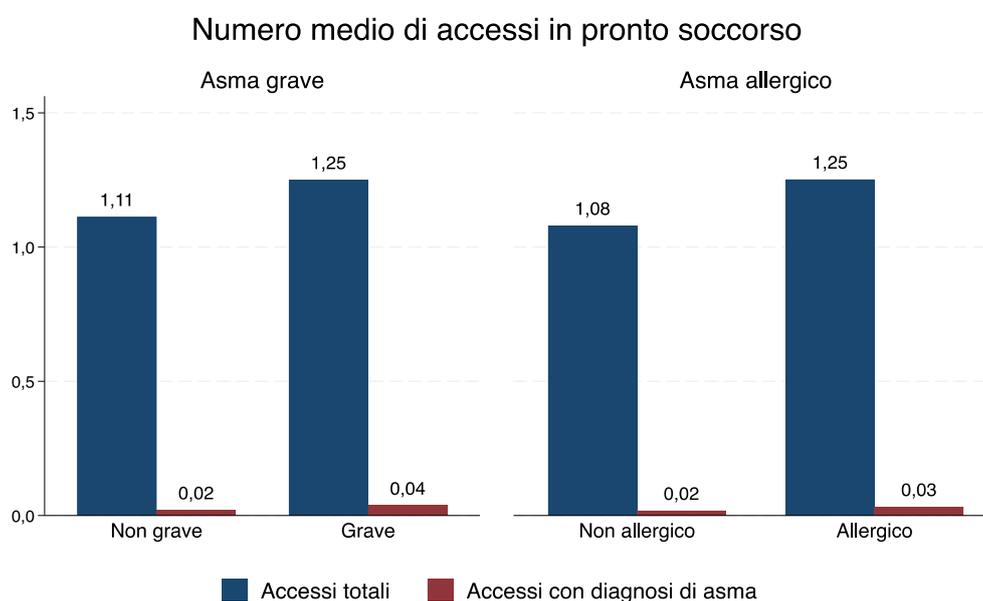
Tabella 20: Percentuale di accessi in pronto soccorso in funzione del codice di priorità al triage.

Codice di priorità al triage	Non Asmatici	Asmatici	
		Altra diagnosi	Diagnosi di asma
Bianco	3,43	2,79	1,71
Verde	61,46	54,98	35,90
Giallo	31,50	37,08	58,97
Rosso	3,61	5,14	3,42

Nota: dati riferiti al 2022 esclusi a causa dell'introduzione del nuovo sistema di codici di priorità.

Nella Figura 15 è possibile notare come i pazienti con asma grave e allergico abbiano un numero medio di accessi al pronto soccorso, anche con diagnosi di asma, maggiore rispettivamente di quelli con forme più lievi della patologia e di quelli non allergici.

Figura 15: Numero medio di accessi in PS, complessivi e con diagnosi di asma, dei pazienti asmatici nel periodo 2019-2022.



### Specialistica ambulatoriale

Come auspicabile, ben l'86,67% (6.880 individui su 7.938) dei pazienti appartenenti al campione di riferimento ha effettuato almeno un esame diagnostico o una visita specialistica nei quattro anni in esame (2019-2022). In particolare, dai dati a disposizione è emerso che le prestazioni erogate ai soggetti osservati, non prima della data di inclusione nel campione, sono risultate 400.199, di cui 120.446 soltanto nel 2022. Sebbene non vi siano rilevanti differenze di genere, è possibile osservare (Tabella 21) come gli asmatici che hanno sostenuto visite ed esami siano in maggioranza over 65 (47,59%).

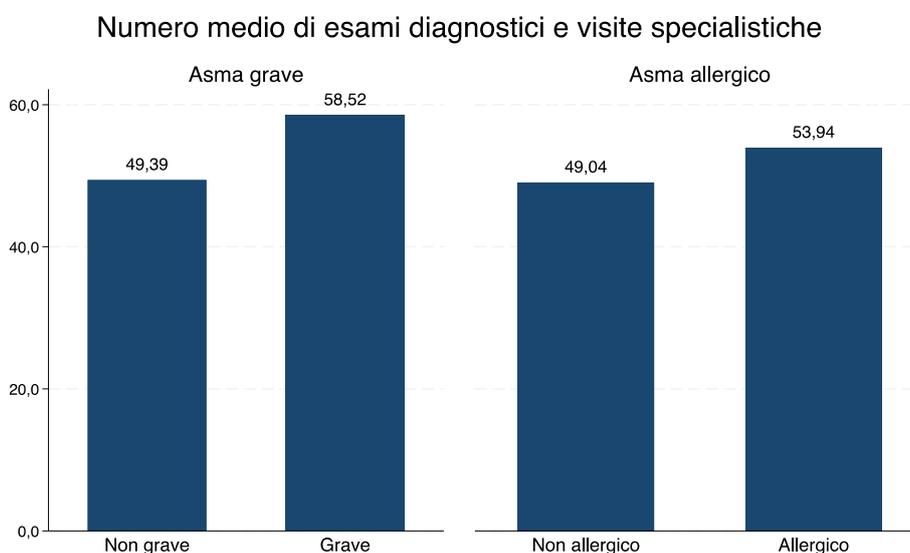
Le prestazioni erogate più frequentemente ai pazienti asmatici sono state prelievo di sangue venoso, emocromo e glucosio, ovvero tutte rientranti nell'attività diagnostica di laboratorio, la cui branca rappresenta quasi il 75% delle osservazioni a disposizione.

Tabella 21: Pazienti asmatici con almeno un esame o un test specialistico nel periodo 2019-2022.

Pazienti con almeno un esame o visita specialistica				
	0-45	46 - 65	>65	Totale
M	15,87%	10,15%	23,63%	49,65%
F	13,74%	12,66%	23,95%	50,35%
Totale	29,61%	22,81%	47,59%	100,00%

Complessivamente, ogni paziente asmatico ha effettuato in media più di 50 esami diagnostici o visite specialistiche nel periodo 2019-2022. Nella Figura 16 è possibile osservare come i pazienti con asma grave e asma allergico abbiano effettuato mediamente un numero maggiore di prestazioni sanitarie specialistiche, rispetto agli individui con forma non grave o non allergica.

Figura 16: Numero medio di esami diagnostici e visite specialistiche per i pazienti asmatici nel periodo 2019-2022.



## Pazienti ad alto utilizzo di servizi sanitari

I pazienti asmatici presenti nel campione sono stati suddivisi in funzione del numero totale di accessi in pronto soccorso, utilizzato come proxy del consumo di servizi sanitari, in modo da analizzarne le principali caratteristiche. Gli individui che non hanno necessitato di cure emergenziali sono stati considerati “non utenti”, mentre gli altri sono stati ripartiti in “utenti normali” e “utenti ad alta frequenza” a seconda che abbiano effettuato più o meno di quattro accessi.

I risultati ottenuti sono riassunti nella Tabella 22, dalla quale si nota immediatamente come, sebbene gli utenti ad alta frequenza rappresentino solamente il 4,66% del campione in esame, essi comportano ben il 29,17% degli accessi totali in pronto soccorso, facendo contare in media 7 ingressi ciascuno.

Tabella 22: Frequenza di accesso in pronto soccorso: caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

	Non utenti	Utenti normali	Utenti ad alta frequenza
N° accessi in PS	0	1 – 2 – 3 – 4	> 4
Frequenza	3888	3680	370
% del campione	48,98	46,36	4,66
Accessi totali	0	6341	2612
% di accessi totali	0	70,83	29,17
N° medio di accessi	0	1,72	7,06
N° medio di diagnosi per asma	0	0,04	0,11
% di uomini	49,13	51,79	46,49
% di età > 65 anni	40,07	49,24	52,97
% con bassa aderenza	46,55	44,29	40,27
Charlson Comorbidity Index	0,24	0,38	0,98
% di patologie oncologiche	5,94	5,95	6,22
% di ipertensione	4,12	5,79	7,84
% di diabete mellito	3,16	4,35	7,30
% di asma grave	10,60	11,60	13,24
% di asma allergico	26,77	28,70	34,59
% di esenti per reddito	33,46	44,02	54,05
% di esenti per disoccupazione	2,39	3,80	8,65

La percentuale di individui con più di 65 anni cresce al crescere della frequenza di accesso, mentre per quanto riguarda il genere non emerge un pattern chiaro, ma tra gli utenti ad alta frequenza vi è una netta prevalenza di donne.

Inoltre, è interessante osservare come l'aderenza non risulti inversamente correlata con la necessità di cure emergenziali, anzi al contrario gli asmatici con maggiore frequenza di accessi, anche con diagnosi di asma, mostrano una percentuale minore di individui con bassa aderenza.

Gli utenti ad alta frequenza mostrano anche un valore medio del Charlson Comorbidity Index ben superiore agli altri, oltre che una maggiore percentuale di soggetti con esenzione per le patologie oncologiche, ipertensione e diabete mellito, comorbidità più diffuse tra gli asmatici in esame. Lo stesso sottocampione ospita anche una maggiore porzione di soggetti affetti da una forma grave dell'asma, oltre che di individui con fenotipo allergico.

Infine, occorre menzionare come gli utenti che ricorrono più frequentemente a cure emergenziali mostrino una maggiore percentuale di individui con esenzione per reddito e per disoccupazione.

Tabella 23: Frequenza di ricovero: caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

	Non utenti	Utenti normali	Utenti ad alta frequenza
N° ricoveri	0	1 - 2	> 2
Frequenza	6076	1581	281
% del campione	76,54	19,92	3,54
Ricoveri totali	0	1969	1137
% di ricoveri totali	0,00	63,39	36,61
N° medio di accessi	0	1,25	4,05
N° medio di diagnosi per asma	0	0,062	0,117
% di uomini	50,25	49,46	54,45
% di età > 65 anni	37,79	65,84	81,49
% con bassa aderenza	47,20	38,90	37,72
Charlson Comorbidity Index	0,10	0,56	1,68
% di patologie oncologiche	4,82	8,10	18,51
% di ipertensione	4,10	8,10	8,90
% di diabete mellito	2,98	6,58	8,90
% di asma grave	10,55	13,54	11,74
% di asma allergico	29,18	24,10	25,27
% di esenti per reddito	33,81	54,65	72,24
% di esenti per disoccupazione	3,09	4,05	4,63

La stessa analisi è stata ripetuta stratificando il campione in funzione del numero di ricoveri. Ancora una volta è possibile osservare come gli utenti ad alta frequenza, identificati per essere stati ricoverati almeno tre volte, pur rappresentando soltanto il 3,54% degli asmatici, abbiano comportato

il 36,61% delle ospedalizzazioni totali. Questi soggetti sono in prevalenza uomini (54,45%) e mostrano una porzione di individui a bassa aderenza inferiore rispetto agli altri.

Come auspicabile, la maggioranza dei soggetti che ha necessitato frequentemente di ospedalizzazioni ha più di 65 anni (81,49%), un valore molto alto del CCI e una percentuale più ampia di pazienti oncologici.

Nonostante gli utenti ad alta frequenza mostrino mediamente un numero di ricoveri per asma superiore rispetto a quelli “normali”, la percentuale di individui con forma di asma grave risulta inferiore.

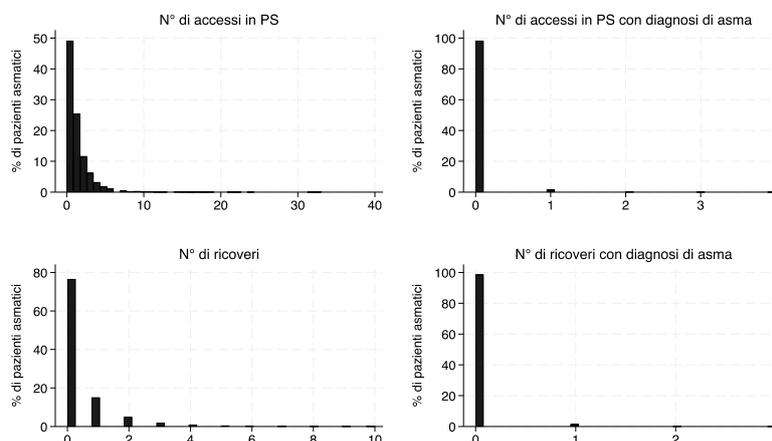
### Metodologia utilizzata

Nei seguenti paragrafi è presentata l’analisi statistica, volta a valutare, in una logica multivariata, gli accessi al pronto soccorso e i ricoveri dei pazienti asmatici, con l’obiettivo di identificarne le principali determinanti dell’utilizzo di servizi sanitari.

Le variabili di interesse, scelte come proxy del consumo di risorse, sono il numero di ingressi al pronto soccorso e di ospedalizzazioni, distinguendo tra complessivi e con diagnosi (principale e secondaria) di asma. Queste, essendo variabili di conteggio, possono assumere valori appartenenti all’insieme dei numeri naturali (0, 1, 2, ...), e risultano caratterizzate da una cospicua e non trascurabile frequenza di zeri (Figura 17). Tutto ciò ha reso necessario l’adozione di un modello appropriato.

A tal fine è stato scelto il Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB), il quale permette di modellare variabili di conteggio con eccessiva dispersione ed eccesso di zeri, assumendo che l’eccesso di zeri provenga da una distribuzione probit o logit e che i valori rimanenti provengano da una distribuzione binomiale negativa [99], [100], [101] (descrizione in Appendice C).

Figura 17: Frequenza percentuale delle variabili dipendenti.



Al fine di tener conto del diverso periodo di osservazione di ciascun individuo, è stato impiegato come peso il numero di giorni tra l'inclusione nel campione e l'ultima occorrenza rilevata e sono stati esclusi dall'analisi quei pazienti monitorati per un tempo inferiore ai 30 giorni (73 su 7.938, corrispondenti a meno dell'1%).

Nella Tabella 24 sono riportate le variabili, dipendenti ed indipendenti, impiegate per l'analisi con la relativa descrizione. È bene precisare che i ricoveri e gli accessi al pronto soccorso sono stati considerati causati dall'asma anche nel caso in cui la patologia sia specificata solamente come diagnosi secondaria, in quanto è emerso che in questi casi la diagnosi principale risulta comunque correlata all'asma stesso (bronchite acuta, insufficienza respiratoria, polmonite).

Tabella 24: Descrizione delle variabili impiegate nell'analisi econometrica.

	Descrizione	Tipologia
<b>Variabili dipendenti</b>		
n_ps	Numero complessivo di accessi al PS	Count variable $\in \mathbb{N} = \{0,1,2, \dots\}$
n_ps_asma	Numero di accessi al PS con diagnosi principale o secondaria di asma	Count variable $\in \mathbb{N} = \{0,1,2, \dots\}$
n_ric	Numero complessivo di ricoveri	Count variable $\in \mathbb{N} = \{0,1,2, \dots\}$
n_ric_asma	Numero di ricoveri con diagnosi principale o secondaria di asma	Count variable $\in \mathbb{N} = \{0,1,2, \dots\}$
<b>Variabili indipendenti</b>		
Sesso	0 = Donna; 1 = Maschio	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Over65	0 = età $\leq$ 65 anni; 1 = età $>$ 65 anni	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Asma grave	0 = non grave; 1 = grave	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Bassa aderenza	0 = MPR $\geq$ 40%; 1 = MPR $<$ 40%	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Disoccupato (esenzione E02)	0 = No; 1 = Si	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Charlson Index	Charlson Comorbidity Index	Count variable $\in \mathbb{N} = \{0,1,2, \dots\}$
Patologia oncologica (esenzione 048)	0 = No; 1 = Si	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Ipertensione (esenzione 0A31)	0 = No; 1 = Si	Dummy variable $\in \{0,1\}$
Diabete Mellito (esenzione 013.250)	0 = No; 1 = Si	Dummy variable $\in \{0,1\}$

## Risultati ottenuti

Nelle Tabelle 25 e 26 sono riportati i risultati dell'analisi multivariata. Per ciascuna variabile dipendente sono stati implementati due diversi modelli, impiegando alternativamente come regressori il Charlson Comorbidity Index o le tre dummy relative alle comorbidity più frequenti (patologia oncologica, ipertensione e diabete mellito), in modo da esaminare l'effetto di ciascuna di esse.

Per una maggiore interpretabilità, sono stati riportati gli incidence-rate ratios (IRR), corrispondenti alla trasformazione esponenziale dei coefficienti stimati, i quali permettono di misurare la probabilità relativa di un determinato evento collegata a ciascuna variabile indipendente. Quindi, un IRR inferiore a 1 indica una minore probabilità, mentre, viceversa, un valore superiore a 1 indica una maggiore probabilità.

Entrambi i modelli hanno evidenziato come, sebbene gli uomini abbiano una maggior probabilità di accedere al pronto soccorso, al contempo è molto meno probabile che necessitino di cure emergenziali o di ricoveri per asma.

Lo stesso risultato è osservabile, benché con maggiore intensità e significatività, per quanto riguarda l'età. Infatti, gli asmatici over 65 mostrano un più alto rischio di accedere al pronto soccorso o di essere ospedalizzati, ma appare meno probabile che questi eventi si verifichino a causa dell'asma.

Tabella 25: Incidence-rate ratios (IRR) stimati dall'implementazione del primo modello sulle variabili di interesse.

	Variabili dipendenti			
	n_ps	n_ps_asma	n_ric	n_ric_asma
<b>Regressori</b>	IRR (std. err.)			
Sesso	1,06*	0,60**	1,07	0,67**
	(-0,04)	(-0,14)	(-0,06)	(-0,14)
> 65 anni	1,21***	0,03***	2,97***	0,51***
	(-0,04)	(-0,01)	(-0,17)	(-0,12)
Asma grave	0,99	1,13	1,02	2,13***
	(-0,05)	(-0,38)	(-0,09)	(-0,60)
Charlson Index	1,46***	27,39***	1,86***	1,60***
	(-0,03)	(-7,14)	(-0,06)	(-0,15)
Bassa aderenza	1,01	1,1	1,03	1,11
	(-0,04)	(-0,27)	(-0,06)	(-0,25)
Disoccupazione	1,74***	0,75	1,85***	1,32
	(-0,15)	(-0,34)	(-0,25)	(-0,57)
Costante	0,00***	0,00***	0,00***	0,00***
	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)
Inflate: Costante	0	2,05***	0	3,91
	(0,00)	(-0,28)	(0,00)	(-4,32)
Ln( $\alpha$ )	1,12***	2,31***	1,89***	1,12
	(-0,04)	(-0,35)	(-0,10)	(-2,19)
Numero di osservazioni	7865	7865	7865	7865

\* p < 0,10; \*\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,01

Risulta interessante notare come gli asmatici con forma grave della patologia abbiano un maggior rischio di ricoveri per asma e di accessi in pronto soccorso per asma, sebbene per questi ultimi il coefficiente risulti significativo soltanto nel secondo modello.

In tutti i casi analizzati, l'aderenza alla terapia non sembrerebbe correlata con un maggior consumo di servizi sanitari, come dimostra la non significatività del coefficiente osservabile in tutti i modelli.

La condizione di disoccupato degli individui asmatici sembrerebbe aumentare la probabilità di accesso in pronto soccorso e di ricovero, ma non ha alcun effetto significativo sugli eventi causati dall'asma.

Tabella 26: Incidence-rate ratios (IRR) stimati dall'implementazione del secondo modello sulle variabili di interesse.

	<b>Variabili dipendenti</b>			
	<b>n_ps</b>	<b>n_ps_asma</b>	<b>n_ric</b>	<b>n_ric_asma</b>
<b>Regressori</b>	IRR (std. err.)			
Sesso	1,07*	0,55***	1,09	0,69*
	(-0,04)	(-0,11)	(-0,06)	(-0,14)
> 65 anni	1,32***	0,15***	3,62***	0,60**
	(-0,05)	(-0,04)	(-0,22)	(-0,13)
Asma grave	1,00	1,93**	1,00	2,29***
	(-0,06)	(-0,53)	(-0,09)	(-0,62)
Bassa aderenza	1,00	1,15	1,02	1,12
	(-0,04)	(-0,23)	(-0,06)	(-0,25)
Disoccupato	1,75***	1,51	2,01***	1,31
	(-0,16)	(-0,56)	(-0,29)	(-0,58)
Patologia oncologica	1,06	0,24*	2,07***	0,58
	(-0,08)	(-0,18)	(-0,22)	(-0,31)
Ipertensione	1,22**	0,26	1,39***	1,55
	(-0,10)	(-0,28)	(-0,16)	(-0,66)
Diabete mellito	1,20**	0,72	1,69***	1,89
	(-0,10)	(-0,49)	(-0,21)	(-0,82)
Costante	0,00***	0,00***	0,00***	0,00***
	(0,00)	(0,00)	(0,00)	(0,00)
Inflate: Costante	0	0	0	0
	(0,00)	(-0,01)	(0,00)	(-0,09)
Ln( $\alpha$ )	1,31***	10,71***	2,61***	10,82***
	(-0,04)	(-2,86)	(-0,13)	(-3,99)
Numero di osservazioni	7865	7865	7865	7865

\* p < 0,10; \*\* p < 0,05; \*\*\* p < 0,01

Nel primo modello il Charlson Comorbidity Index appare positivamente correlato con tutte le variabili indipendenti in esame, evidenziando come un maggior numero di comorbidità implichi un maggior rischio di accessi in pronto soccorso e di ricoveri, anche per asma. Occorre però precisare, che il valore dell'IRR relativo al Charlson Comorbidity Index, ottenuto dal primo modello implementato sul numero di accessi per asma, appare sproporzionato e ciò potrebbe essere riconducibile ad un errore di computo causato dalla scarsa numerosità dei dati in esame.

Il secondo modello, suddividendo le principali comorbidità, permette di evidenziare l'effetto di ciascuna di esse. Osservando i valori significativi, è quindi possibile notare come i pazienti con una patologia oncologica abbiano una minore probabilità di accessi in pronto soccorso per asma, ma allo stesso tempo abbiano una maggiore probabilità di essere ricoverati. Quest'ultimo risultato è rilevabile anche per l'ipertensione e per il diabete mellito, i quali però tendono ad aumentare anche la probabilità di cure emergenziali.

## Conclusioni

---

Nel periodo 2019-2022, 7.938 individui residenti nel territorio di competenza di ASL4 sono risultati affetti da asma, dei quali l'11,2% con forma grave ed il 28% con fenotipo allergico. Questi soggetti sono nel 44,9% dei casi anziani (> 65 anni), percentuale che sale al 57,5% per asma grave.

Nel 2022 la prevalenza stimata della patologia è stata pari al 4,9%, con il valore maggiore registrato tra gli uomini con più di 65 anni (8,4%).

Le comorbidità più diffuse tra i pazienti asmatici analizzati sono l'insufficienza cardiaca, le malattie oncologiche, la BPCO, l'ipertensione e il diabete mellito. I soggetti affetti da asma grave manifestano mediamente un numero di comorbidità maggiore rispetto a quelli con forme più lievi, mentre gli individui con fenotipo allergico mostrano in media un numero minore in confronto ai non allergici.

La terapia maggiormente utilizzata per il trattamento dell'asma è la combinazione LABA+ICS, che nel 2022 è stata acquistata dal 38,9% degli individui considerati con un numero medio giornaliero di dosi consumate pari a 19,5 DDD ogni 100 asmatici. Gli altri farmaci più utilizzati sono stati gli ICS, SABA e LAMA in singoli erogatori, anche se quasi sempre acquistati in combinazione con altri medicinali al fine di ottenere una terapia più efficace, come raccomandato dalle linee guida.

Gli asmatici con un'alta aderenza al trattamento ( $MPR \geq 80\%$ ) sono risultati solo il 27%, mentre il 45,2% è risultato con bassa aderenza ( $MPR < 40\%$ ). Inoltre, è stata rilevata una correlazione diretta dell'aderenza con l'età, che risulta sensibilmente maggiore tra i pazienti con asma grave. Al contrario, si osserva un'aderenza minore negli individui affetti da forma allergica, coerentemente con la minore severità di questo fenotipo.

Per quanto riguarda l'utilizzo dei servizi sanitari, circa il 25% dei pazienti analizzati ha necessitato di un ricovero nel periodo considerato, mentre oltre la metà ha effettuato almeno un accesso in pronto soccorso. Nonostante ciò, meno del 2% degli individui ha ricevuto una diagnosi (principale o secondaria) di asma al momento della dimissione, confermando bassa correlazione della patologia con outcome clinici quali ricovero ospedaliero o accesso al pronto soccorso, se adeguatamente controllata. I codici di priorità al triage hanno evidenziato come gli accessi al pronto soccorso degli asmatici risultino mediamente più gravi. È importante sottolineare che i pazienti affetti da patologia in forma grave hanno sistematicamente mostrato un numero medio di ospedalizzazioni e di accessi in pronto soccorso maggiore degli altri.

Infine, la stragrande maggioranza dei pazienti asmatici (86,7%) ha effettuato almeno un esame diagnostico o una visita specialistica nel quadriennio 2019-2022, con un valore medio più alto tra gli asmatici gravi.

Il sottogruppo di pazienti cosiddetti “ad alta frequenza” pur rappresentando una porzione ristretta del campione analizzato, 4,7% per gli accessi al pronto soccorso e 3,5% per i ricoveri, ha determinato percentuali molto maggiori di servizi sanitari erogati, ovvero rispettivamente il 36,6% degli ingressi e il 29,2% dei ricoveri. Rispetto agli altri, questi individui hanno un numero medio di diagnosi di asma più elevato e risultano essere più anziani, con un maggiore numero di comorbidità e con una migliore aderenza alla terapia.

Infine, dall’analisi statistica è emerso come le donne, gli individui con meno di 65 anni e i pazienti con forma grave abbiano una maggiore probabilità di necessitare di cure emergenziali o di ricoveri a causa dell’asma. Inoltre, la presenza di comorbidità e la condizione di disoccupato aumentano la probabilità di accesso in pronto soccorso o di ospedalizzazione con una qualsiasi diagnosi, al contrario dell’aderenza alla terapia, che nei modelli analizzati non è risultata statisticamente correlata con questi outcome.

## Limiti

I dati utilizzati in questo studio rappresentano i flussi informativi di dati amministrativi e offrono il grande vantaggio di seguire i pazienti durante il loro percorso diagnostico-terapeutico nella reale pratica clinica. Ciononostante, il loro utilizzo comporta alcune difficoltà, soprattutto nella definizione degli indicatori per l’analisi della patologia asmatica, i quali potrebbero aver influenzato i risultati ottenuti. Inoltre, essendo l’ASL4 la più piccola per numero di abitanti e dimensioni geografiche delle cinque ASL presenti in Regione Liguria, non si esclude la possibilità che i cittadini residenti in ASL4 possano aver utilizzato servizi offerti al di fuori del territorio di competenza, sfuggendo quindi all’osservazione.

Un ulteriore limite, dovuto alla legge sulla privacy, è rappresentato dall’impossibilità di poter avere informazioni riguardanti eventuali decessi o trasferimenti. Altresì, il raggruppamento degli individui in classi di età, derivante dalle stesse motivazioni di cui al punto precedente, potrebbe aver inciso sull’accuratezza dell’analisi. In particolare, la classe di età “0 – 45” risulta di ampiezza eccessiva, includendo peraltro anche minori di 18 anni, per i quali potrebbero essere previste indicazioni mediche differenti.

Ulteriori limiti derivano dalla metodologia scelta per identificare i pazienti asmatici. Infatti, i criteri basati su diagnosi ed esenzioni non sono in grado di catturare quei soggetti con asma lieve o non diagnosticata, mentre la condizione fondata sul consumo di farmaci con codice ATC R03\* (per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie) è sensibile alla ridotta aderenza alla terapia e alle sovrapposizioni terapeutiche con altre patologie. Il contributo preponderante di quest’ultimo criterio all’identificazione di asmatici e la cospicua presenza di soggetti con più di 65 anni nel campione

ottenuto potrebbero quindi segnalare una possibile sovrastima della prevalenza e l'inclusione impropria di individui affetti da BPCO, patologia diffusa soprattutto tra i più anziani. Infine, è bene segnalare che per semplicità viene dato per scontato che i medicinali acquistati siano effettivamente assunti dai pazienti.

## Bibliografia e sitografia

---

- [1] H. K. Reddel *et al.*, “An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Asthma control and exacerbations - Standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 180, no. 1, pp. 59–99, Jul. 2009, doi: 10.1164/rccm.200801-060ST.
- [2] A. Papi, C. Brightling, S. E. Pedersen, and H. K. Reddel, “Asthma,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10122. Lancet Publishing Group, pp. 783–800, Feb. 24, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1.
- [3] I. D. Pavord *et al.*, “After asthma: redefining airways diseases,” *The Lancet*, vol. 391, no. 10118. Lancet Publishing Group, pp. 350–400, Jan. 27, 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
- [4] J. L. McCracken, S. P. Veeranki, B. T. Ameredes, and W. J. Calhoun, “Diagnosis and management of asthma in adults a review,” *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 318, no. 3. American Medical Association, pp. 279–290, Jul. 18, 2017. doi: 10.1001/jama.2017.8372.
- [5] Global Initiative for Asthma (GINA), “Global Strategy for Asthma Management and Prevention,” 2023.
- [6] Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali, “L’uso dei Farmaci in Italia, Rapporto Nazionale Anno 2021,” 2022. [Online]. Available: [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)
- [7] EpiCentro - Istituto Superiore di Sanità (ISS), “Asma.” Accessed: May 17, 2023. [Online]. Available: <https://www.epicentro.iss.it/asma/>
- [8] D. Dusser *et al.*, “Mild asthma: An expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 62, no. 6. pp. 591–604, Jun. 2007. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
- [9] S. C. Dharmage, J. L. Perret, and A. Custovic, “Epidemiology of asthma in children and adults,” *Frontiers in Pediatrics*, vol. 7, no. JUN. Frontiers Media S.A., 2019. doi: 10.3389/fped.2019.00246.
- [10] W. C. Moore *et al.*, “Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 181, no. 4, pp. 315–323, Feb. 2010, doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- [11] E. H. Bel, “Clinical phenotypes of asthma,” *Curr Opin Pulm Med*, vol. 10, no. 1, pp. 44–50, 2004, doi: 10.1097/00063198-200401000-00008.

- [12] S. E. Wenzel, “Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches,” 2012, doi: 10.1038/nm.2678.
- [13] W. Eder, M. J. Ege, and E. Von Mutius, “The Asthma Epidemic,” 2006. [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [14] D. Price, M. Fletcher, and T. Van Der Molen, “Asthma control and management in 8,000 European patients: The REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey,” *NPJ Prim Care Respir Med*, vol. 24, Jun. 2014, doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- [15] R. A. Nathan *et al.*, “Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no. 1, pp. 59–65, 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
- [16] World Health Organization (WHO), “Asthma.” Accessed: May 17, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
- [17] E. M. Dunican and J. V. Fahy, “The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations,” in *Annals of the American Thoracic Society*, American Thoracic Society, Nov. 2015, pp. S144–S149. doi: 10.1513/AnnalsATS.201506-377AW.
- [18] S. Momtazmanesh *et al.*, “Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019,” *EClinicalMedicine*, p. 101936, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101936.
- [19] Y. Cao *et al.*, “Global trends in the incidence and mortality of asthma from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis using the global burden of disease study 2019,” 2022.
- [20] Y. Zhang and L. Huang, “Characteristics of older adult hospitalized patients with bronchial asthma: a retrospective study,” *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, vol. 17, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s13223-021-00628-0.
- [21] B. Gemicioğlu *et al.*, “Asthma control and adherence in newly diagnosed young and elderly adult patients with asthma in Turkey,” *Journal of Asthma*, vol. 56, no. 5, pp. 553–561, May 2019, doi: 10.1080/02770903.2018.1471707.
- [22] C. Mattiuzzi and G. Lippi, “Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database,” *Int Forum Allergy Rhinol*, vol. 10, no. 1, pp. 75–80, Jan. 2020, doi: 10.1002/alr.22464.
- [23] B. Leynaert *et al.*, “Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: A population-based cohort,” *Thorax*, vol. 67, no. 7, pp. 625–631, 2012, doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201249.
- [24] T. M. L. Eagan, J. C. Brøgger, G. E. Eide, P. S. Bakke, and T. Eagan, “The incidence of adult asthma: a review,” 2005.

- [25] M. R. Becklake and F. Kauffmann, “Gender differences in airway behaviour over the human life span,” *Thorax*, vol. 54, no. 12, pp. 1119–1138, Dec. 1999, doi: 10.1136/THX.54.12.1119.
- [26] W. Eder, M. J. Ege, and E. Von Mutius, “The Asthma Epidemic,” 2006. [Online]. Available: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)
- [27] L. Larsson, “Incidence of asthma in Swedish teenagers: Relation to sex and smoking habits,” *Thorax*, vol. 50, no. 3, pp. 260–264, 1995, doi: 10.1136/thx.50.3.260.
- [28] B. Schaub, E. von Mutius, and L. Williams, “Obesity and asthma, what are the links?,” 2005. [Online]. Available: <http://journals.lww.com/co-allergy>
- [29] K. Huang *et al.*, “Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study,” *The Lancet*, vol. 394, no. 10196, pp. 407–418, Aug. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
- [30] A. J. Tatum and G. G. Shapiro, “The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma,” *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 25, no. 1, pp. 15–30, Feb. 2005. doi: 10.1016/j.iac.2004.09.003.
- [31] M. R. Fazlollahi *et al.*, “The prevalence of asthma in Iranian adults: The first national survey and the most recent updates,” *Clin Respir J*, vol. 12, no. 5, pp. 1872–1881, May 2018, doi: 10.1111/CRJ.12750.
- [32] S. Ebmeier, D. Thayabaran, I. Braithwaite, C. Bénamara, M. Weatherall, and R. Beasley, “Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993–2012),” *The Lancet*, vol. 390, no. 10098, pp. 935–945, Sep. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
- [33] M. Engelkes *et al.*, “Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma,” *Respir Med*, vol. 165, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2020.105919.
- [34] Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), “GBD Results.” Accessed: Jul. 06, 2023. [Online]. Available: <https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results>
- [35] “The Global Asthma Report 2022,” *Int J Tuberc Lung Dis*, vol. 26, no. 1, pp. 1–104, Nov. 2022, doi: 10.5588/ijtld.22.1010.
- [36] T. To *et al.*, “Global asthma prevalence in adults: Findings from the cross-sectional world health survey,” *BMC Public Health*, vol. 12, no. 1. BioMed Central Ltd, 2012. doi: 10.1186/1471-2458-12-204.
- [37] M. Cazzola *et al.*, “The prevalence of asthma and COPD in Italy: A practice-based study,” *Respir Med*, vol. 105, no. 3, pp. 386–391, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.022.

- [38] R. De Marco *et al.*, “Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010,” *European Respiratory Journal*, vol. 39, no. 4, pp. 883–892, Apr. 2012, doi: 10.1183/09031936.00061611.
- [39] C. Cricelli *et al.*, “Rapporto Osservasalute 2021: impatto epidemiologico delle cronicità in Medicina Generale,” 2022. [Online]. Available: [www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf).
- [40] G. Pesce *et al.*, “Seventy years of asthma in Italy: Age, period and cohort effects on incidence and remission of self-reported asthma from 1940 to 2010,” *PLoS One*, vol. 10, no. 10, Oct. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0138570.
- [41] F. Braido *et al.*, “Mild/Moderate Asthma Network in Italy (MANI): a long-term observational study,” *Journal of Asthma*, vol. 59, no. 9, pp. 1908–1913, 2022, doi: 10.1080/02770903.2021.1968895.
- [42] G. Senna *et al.*, “SANI-Severe Asthma Network in Italy: A way forward to monitor severe asthma,” *Clinical and Molecular Allergy*, vol. 15, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.1186/s12948-017-0065-4.
- [43] “Stato salute liguri - 2012-2019.” Accessed: Oct. 23, 2023. [Online]. Available: <https://www.alisa.liguria.it/index.php/area-dipartimentale-sanitaria/prevenzione-area-sanitaria/stili-di-vita-promozione-alla-salute-nutrizione-e-sistemi-di-sorveglianza/stato-di-salute-dei-liguri-2020/stato-salute-liguri-2012-2019>
- [44] T. S. Hallstrand *et al.*, “ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing,” *European Respiratory Journal*, vol. 52, no. 5, Nov. 2018, doi: 10.1183/13993003.01033-2018.
- [45] A. L. Coates *et al.*, “ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests,” *European Respiratory Journal*, vol. 49, no. 5, May 2017, doi: 10.1183/13993003.01526-2016.
- [46] G. W. Canonica *et al.*, “Shadow cost of oral corticosteroids-related adverse events: A pharmaco-economic evaluation applied to real-life data from the Severe Asthma Network in Italy (SANI) registry,” *World Allergy Organization Journal*, vol. 12, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.waojou.2018.12.001.
- [47] C. B. Barnes and C. S. Ulrik, “Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives,” *Respiratory Care*, vol. 60, no. 3. American Association for Respiratory Care, pp. 455–468, Mar. 01, 2015. doi: 10.4187/respcare.03200.

- [48] D. Price, M. Fletcher, and T. Van Der Molen, “Asthma control and management in 8,000 European patients: The REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey,” *NPJ Prim Care Respir Med*, vol. 24, Jun. 2014, doi: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
- [49] S. Zhang *et al.*, “Suboptimally controlled asthma in patients treated with inhaled ICS/LABA: prevalence, risk factors, and outcomes,” *NPJ Prim Care Respir Med*, vol. 33, no. 1, Dec. 2023, doi: 10.1038/s41533-023-00336-9.
- [50] L. G. Heaney and R. Horne, “Non-adherence in difficult asthma: Time to take it seriously,” *Thorax*, vol. 67, no. 3, pp. 268–270, 2012, doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-200257.
- [51] K. F. Rabe *et al.*, “Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 114, no. 1, pp. 40–47, 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.042.
- [52] P. Demoly *et al.*, “Prevalence of asthma control among adults in France, Germany, Italy, Spain and the UK,” *European Respiratory Review*, vol. 18, no. 112, pp. 105–112, Jun. 2009, doi: 10.1183/09059180.00001209.
- [53] R. De Marco *et al.*, “The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 58, no. 3, pp. 221–228, Mar. 2003, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00059.x.
- [54] F. Fumagalli, R. Baena-Cagnani, E. Compalati, F. Braidò, G. W. Canonica, and C. E. Baena-Cagnani, “GAPP Italy: ‘A survey on asthma on Italian physicians and patients,’” *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 42, no. 4, pp. 146–154, 2010.
- [55] P. Demoly, K. Annunziata, E. Gubba, and L. Adamek, “Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years,” *European Respiratory Review*, vol. 21, no. 123, pp. 66–74, Mar. 2012, doi: 10.1183/09059180.00008111.
- [56] M. B. Bilò *et al.*, “Severe asthma management in the era of biologics: Insights of the Italian registry on severe asthma (irsa),” *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 53, no. 3, pp. 103–114, 2021, doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.196.
- [57] L. Cazzoletti *et al.*, “Asthma control in Europe: A real-world evaluation based on an international population-based study,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 120, no. 6, pp. 1360–1367, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.019.
- [58] G. Bettoncelli *et al.*, “Studio P.A.C.I.S. (Point Out Asthma Control Italian Survey). Il controllo dell’asma in Italia misurato con ACT (Asthma Control Test),” *Società Italiana di Medicina Generale*, vol. 6, pp. 10–17, 2006, [Online]. Available: [www.simg.it](http://www.simg.it)

- [59] L. Allegra *et al.*, “Real-life prospective study on asthma control in Italy: Cross-sectional phase results,” *Respir Med*, vol. 106, no. 2, pp. 205–214, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.001.
- [60] P. W. Sullivan *et al.*, “The relationship between asthma, asthma control and economic outcomes in the United States,” *Journal of Asthma*, vol. 51, no. 7, pp. 769–778, 2014, doi: 10.3109/02770903.2014.906607.
- [61] E. Costa, R. Caetano, G. L. Werneck, M. Bregman, D. V. Araújo, and R. Rufino, “Estimated cost of asthma in outpatient treatment: A real-world study,” *Rev Saude Publica*, vol. 52, 2018, doi: 10.11606/S1518-8787.2018052000153.
- [62] S. T. Holgate, D. Price, and E. Valovirta, “Asthma out of control? A structured review of recent patient surveys,” *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 6, no. SUPPL. 1, Nov. 30, 2006. doi: 10.1186/1471-2466-6-S1-S2.
- [63] K. F. Rabe, P. A. Vermeire, J. B. Soriano, and W. C. Maier, “Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study,” *European Respiratory Journal*, vol. 16, pp. 802–807, 2000.
- [64] R. Horne, “Compliance, adherence, and concordance: Implications for asthma treatment,” *Chest*, vol. 130, no. 1 SUPPL., pp. 65S-72S, 2006, doi: 10.1378/chest.130.1\_suppl.65S.
- [65] R. Y. Suruki, J. B. Daugherty, N. Boudiaf, and F. C. Albers, “The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA,” *BMC Pulm Med*, vol. 17, no. 1, Apr. 2017, doi: 10.1186/s12890-017-0409-3.
- [66] F. Braido *et al.*, “Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The INTERNATIONAL CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL ASSESSMENT ON ASTHMA CONTROL (LIAISON) study,” *Respir Res*, vol. 17, no. 1, May 2016, doi: 10.1186/s12931-016-0374-z.
- [67] E. J. Baan *et al.*, “Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 10, no. 7, pp. 1825-1834.e8, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.019.
- [68] E. D. Bateman *et al.*, “Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 170, no. 8, pp. 836–844, Oct. 2004, doi: 10.1164/rccm.200401-033OC.
- [69] L. Antonicelli *et al.*, “Asthma severity and medical resource utilisation,” *European Respiratory Journal*, vol. 23, no. 5, pp. 723–729, May 2004, doi: 10.1183/09031936.04.00004904.

- [70] G. L. Colombo, D. Croce, L. Degli Esposti, F. S. Mennini, and M. C. Valentino, “Aggiornamento dei risultati dello studio HERCULES: descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia sulla base di dati di real-world,” *Clinico Economics*, vol. 17, pp. 169–182, 2022.
- [71] S. Accordini *et al.*, “The socio-economic burden of asthma is substantial in Europe,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 63, no. 1, pp. 116–124, Jan. 2008, doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01523.x.
- [72] K. Bahadori *et al.*, “Economic burden of asthma: A systematic review,” *BMC Pulmonary Medicine*, vol. 9, May 19, 2009. doi: 10.1186/1471-2466-9-24.
- [73] K. B. Weiss and S. D. Sullivan, “The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 107, no. 1, pp. 3–8, 2001, doi: 10.1067/mai.2001.112262.
- [74] S. O’Neill *et al.*, “The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry,” *Thorax*, vol. 70, no. 4, pp. 376–378, Apr. 2015, doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114.
- [75] T. Nurmagambetov, R. Kuwahara, and P. Garbe, “The economic burden of asthma in the United States, 2008-2013,” *Ann Am Thorac Soc*, vol. 15, no. 3, pp. 348–356, Mar. 2018, doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-259OC.
- [76] S. Accordini *et al.*, “The Cost of Persistent Asthma in Europe: An International Population-Based Study in Adults,” *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 160, no. 1, pp. 93–101, Jun. 2013, doi: 10.1159/000338998.
- [77] H. V. Nguyen, N. V. Nadkarni, U. Sankari, S. Mital, W. K. Lye, and N. C. Tan, “Association between asthma control and asthma cost: Results from a longitudinal study in a primary care setting,” *Respirology*, vol. 22, no. 3, pp. 454–459, Apr. 2017, doi: 10.1111/resp.12930.
- [78] J. Bousquet, P. J. Bousquet, P. Godard, and J.-P. Daures, “The public health implications of asthma,” 2005. [Online]. Available: [www.who.int/](http://www.who.int/)
- [79] C. Nunes, A. M. Pereira, and M. Morais-Almeida, “Asthma costs and social impact,” *Asthma Res Pract*, vol. 3, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s40733-016-0029-3.
- [80] R. W. Dal Negro, C. Micheletto, R. Tosatto, M. Dionisi, P. Turco, and C. F. Donner, “Costs of asthma in Italy: Results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study,” *Respir Med*, vol. 101, no. 12, pp. 2511–2519, Dec. 2007, doi: 10.1016/j.rmed.2007.07.011.

- [81] R. W. Dal Negro, C. Distanto, L. Bonadiman, P. Turco, and S. Iannazzo, “Cost of persistent asthma in Italy,” *Multidiscip Respir Med*, vol. 11, no. 1, Dec. 2016, doi: 10.1186/s40248-016-0080-1.
- [82] M. Doz *et al.*, “The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain,” *BMC Pulm Med*, vol. 13, no. 1, Mar. 2013, doi: 10.1186/1471-2466-13-15.
- [83] M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, and R. Beasley, “The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee Report,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 59, no. 5, pp. 469–478, May 2004. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- [84] M. Yaghoubi, A. Adibi, A. Safari, J. M. FitzGerald, and M. Sadatsafavi, “The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 200, no. 9, pp. 1102–1112, Nov. 2019, doi: 10.1164/rccm.201901-0016OC.
- [85] S. Romanet-Manent, D. Charpin, A. Magnan, A. Lanteaume, and D. Vervloet, “Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference?,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 57, no. 7, pp. 607–613, 2002, doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x.
- [86] E. Van Ganse *et al.*, “Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in three European countries,” *Respir Med*, vol. 100, no. 1, pp. 140–147, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.rmed.2005.03.041.
- [87] G. L. Colombo, E. Miglioli, and M. C. Valentino, “Risultati dello studio HERCULES: valutazione economica dell’impiego di risorse sanitarie e descrizione del profilo clinico del paziente con asma grave non controllato in Italia secondo dati di real-world,” *Clinico Economics*, vol. 15, pp. 63–78, 2020.
- [88] G. W. Canonica *et al.*, “Oral Corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI),” *World Allergy Organization Journal*, vol. 13, no. 10. Elsevier Inc., Oct. 01, 2020. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100464.
- [89] R. S. Zeiger *et al.*, “Utilization and Costs of Severe Uncontrolled Asthma in a Managed-Care Setting,” *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 4, no. 1, pp. 120-129.e3, Jan. 2016, doi: 10.1016/J.JAIP.2015.08.003.
- [90] R. Stanford, T. M. C. Laughlin, and L. J. Okamoto, “The Cost of Asthma in the Emergency Department and Hospital,” 1999. [Online]. Available: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
- [91] D. H. Smith, D. C. Malone, K. A. Lawson, L. J. Okamoto, C. Battista, and W. B. Saunders, “A National Estimate of the Economic Costs of Asthma,” 1997.

- [92] “Demo - Statistiche demografiche.” Accessed: Oct. 20, 2023. [Online]. Available: <https://demo.istat.it/>
- [93] R. Di Domenicantonio *et al.*, “A systematic review of case-identification algorithms based on Italian healthcare administrative databases for two relevant diseases of the respiratory system: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease,” *Epidemiol Prev*, vol. 43, no. 4, pp. 75–87, Jul. 2019, doi: 10.19191/EP19.4.S2.P075.094.
- [94] M. A. Al Sallakh, E. Vasileiou, S. E. Rodgers, R. A. Lyons, A. Sheikh, and G. A. Davies, “Defining asthma and assessing asthma outcomes using electronic health record data: a systematic scoping review,” *European Respiratory Journal*, vol. 49, no. 6. European Respiratory Society, Jun. 01, 2017. doi: 10.1183/13993003.00204-2017.
- [95] F. Nissen, J. K. Quint, S. Wilkinson, H. Mullerova, L. Smeeth, and I. J. Douglas, “Validation of asthma recording in electronic health records: A systematic review,” *Clinical Epidemiology*, vol. 9. Dove Medical Press Ltd, pp. 643–656, Dec. 01, 2017. doi: 10.2147/CLEP.S143718.
- [96] A. Biffi *et al.*, “Can healthcare utilization data reliably capture cases of chronic respiratory diseases? A cross-sectional investigation in Italy,” *BMC Pulm Med*, vol. 17, no. 1, Jan. 2017, doi: 10.1186/s12890-016-0362-6.
- [97] R. Tessari *et al.*, “Stima della prevalenza dell’asma bronchiale basata su dati sanitari correnti mediante un algoritmo comune in differenti aree italiane,” *Epidemiologia & Prevenzione - Supplemento*, vol. 32, no. 3, pp. 56–65, 2008.
- [98] B. Gemicioğlu *et al.*, “Clinical challenges in elderly asthma,” *Tuberk Toraks*, vol. 67, no. 1, pp. 31–38, 2019, doi: 10.5578/tt.68041.
- [99] C. Zorn, “Evaluating zero-inflated and hurdle Poisson specifications,” *Midwest Political Science Association*, Apr. 1996, Accessed: Feb. 01, 2024. [Online]. Available: [https://www.academia.edu/2815020/Evaluating\\_zero\\_inflated\\_and\\_hurdle\\_Poisson\\_specifications](https://www.academia.edu/2815020/Evaluating_zero_inflated_and_hurdle_Poisson_specifications)
- [100] W. H. Greene, “Accounting for Excess Zeros and Sample Selection in Poisson and Negative Binomial Regression Models,” 1994. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/24133159>
- [101] T. Harris, J. M. Hilbe, and J. W. Hardin, “Modeling count data with generalized distributions,” *Stata J*, vol. 14, no. 3, pp. 562–579, 2014.

## Appendice

### Appendice A

Tabella A. 1: Principali categorie terapeutiche impiegate nel trattamento dell'asma e corrispondenti codici ATC.

<b>CATEGORIA TERAPEUTICA</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Codice ATC</b>
Antic_monoc	Anticorpi monoclonali	R03DX05, R03DX09, R03DX10
LTRA	Antileucotrienici	R03DC01, R03DC03
Teof	Broncodilatatori teofillinici	R03DA, R03DA01, R03DA04, R03DA05, R03DA08, R03DA11
Cromoni		R03BC01, R03BC03
ICS	Corticosteroidi inalatori	R03BA01, R03BA02, R03BA03, R03BA04, R03BA05, R03BA06, R03BA07, R03BA08, R03BA09
Inib_PDE-4	Inibitori PDE-4	R03DX07
LABA	Beta-2 agonisti a lunga durata d'azione	R03AC12, R03AC13, R03AC19, R03CC13
LABA+ICS		R03AK06, R03AK07, R03AK08, R03AK11
LAMA	Antimuscarinici/anticolinergici a lunga durata d'azione	R03BB06, R03BB04, R03BB07, R03BB05
LABA+LAMA		R03AL03, R03AL04, R03AL05, R03AL06, R03AL07
LAMA+LABA+ICS		R03AL08, R03AL09
SABA	Beta-2 agonisti a breve durata d'azione	R03AC02, R03AC03, R03AC04, R03CC02
SABA+ICS		R03AK, R03AK04, R03AK13
SAMA	Antimuscarinici/anticolinergici a breve durata d'azione	R03BB01, R03BB02
SABA+SAMA		R03AK03, R03AL01, R03AL02
Ultra-LABA		R03AC18
Ultra-LABA+ICS		R03AK10

## Appendice B

Tabella A. 2: Diagnosi legate alle malattie polmonari croniche ostruttive e corrispondenti codici ICD-9-CM.

### **MALATTIE POLMONARI CRONICHE OSTRUTTIVE E MANIFESTAZIONI ASSOCIATE (ICD-9-CM)**

---

#### **490 Bronchite, non specificata se acuta o cronica**

---

#### **491 Bronchite cronica**

- 491.0 Bronchite cronica semplice
  - 491.1 Bronchite cronica mucopurulenta
  - 491.2 Bronchite cronica ostruttiva
    - 491.20 Bronchite cronica ostruttiva, senza esacerbazione
    - 491.21 Bronchite cronica ostruttiva, con esacerbazione (acuta)
    - 491.22 Bronchite cronica ostruttiva con bronchite acuta
  - 491.8 Altre bronchiti croniche
  - 491.9 Bronchite cronica non specificata
- 

#### **492 Enfisema**

- 492.0 Bolla enfisematosa
  - 492.8 Altri enfisemi
- 

#### **493 Asma**

- 493.0 Asma estrinseca
  - 493.00 Asma estrinseca
  - 493.01 Asma estrinseca con stato asmatico
  - 493.02 Asma estrinseca con riacutizzazione
- 493.1 Asma intrinseca
  - 493.10 Asma intrinseca
  - 493.11 Asma intrinseca con stato asmatico
  - 493.12 Asma intrinseca con riacutizzazione
- 493.2 Asma cronica ostruttiva
  - 493.20 Asma cronica ostruttiva
  - 493.21 Asma cronica ostruttiva con stato asmatico
  - 493.22 Asma cronica ostruttiva con riacutizzazione
- 493.8 Altre forme di asma
  - 493.81 Broncospasmo indotto da esercizio fisico
  - 493.82 Asma variante con tosse

493.9 Asma non specificata

493.90 Asma, tipo non specificato

493.91 Asma, tipo non specificato, con stato asmatico

493.91 Asma, tipo non specificato, con riacutizzazione

---

**494 Bronchiectasie**

494.0 Bronchiectasie senza riacutizzazione

494.1 Bronchiectasie con riacutizzazione

---

**495 Alveolite allergica estrinseca**

495.0 Polmone del contadino

495.1 Bagassosi

495.2 Polmone dell'allevatore o dell'amatore di uccelli

495.3 Sugherosi

495.4 Polmone dei lavoratori del malto

495.5 Polmone dei lavoratori dei funghi

495.6 Polmone degli scortecciatori dell'acero

495.7 Polmonite da condizionatore

495.8 Altre alveoliti e polmoniti allergiche specificate

495.9 Alveolite e polmonite allergica non specificata

---

**496 Ostruzioni croniche delle vie respiratorie, non classificate altrove**

---

## Appendice C

Generalmente, per modellare i dati di conteggio si utilizza la distribuzione di Poisson, la quale è caratterizzata da un valore atteso pari alla varianza. Nella pratica però, è possibile imbattersi nel fenomeno della sovradisersione, che si verifica quando la varianza risulta maggiore del valore atteso, imponendo il ricorso alla distribuzione Binomiale Negativa.

Inoltre, in alcuni contesti, come ad esempio in ambito econometrico, demografico e medico, vengono frequentemente trattate variabili di conteggio caratterizzate da un'eccessiva concentrazione di valori nulli, rendendo necessaria l'adozione di modelli appositi. A tal fine, esistono degli approcci che assumono l'esistenza di un processo duale che genera i dati, dove un modello di presenza/assenza (Logit o Probit) determina se la variabile risposta è pari o diversa da zero, mentre un modello di conteggio (Poisson o Binomiale Negativa) governa il valore della variabile [99]. La seguente equazione rappresenta il modello generico in questione:

$$P(Y = y) = \pi f_1(y) + (1 - \pi) f_2(y)$$

dove  $y$  è il conteggio,  $\pi$  è la probabilità di avere un conteggio pari a zero nel modello di presenza/assenza,  $f_1(y) = I_{\{0\}}(y)$  è la funzione di probabilità prescelta calcolata in corrispondenza dello zero e  $f_2(y)$  è la funzione di probabilità della variabile di conteggio.

Nel presente studio è stato scelto il modello di regressione Zero-Inflated Negative Binomial (ZINB), in quanto ampiamente impiegato nell'analisi di dati di tipo conteggio caratterizzati da una sostanziale sovradisersione e da una concentrazione eccessiva di zeri [100], [101].

La funzione di probabilità del modello ZINB è uguale a:

$$P(Y = y) = \begin{cases} \pi + (1 - \pi) \left( \frac{1}{1 + \mu\alpha} \right)^{(1/\alpha)} & y = 0 \\ (1 - \pi) \frac{\Gamma(1/\alpha + y)}{\Gamma(y + 1)\Gamma(1/\alpha)} \left( \frac{1}{1 + \mu\alpha} \right)^{(1/\alpha)} \left( \frac{\mu\alpha}{1 + \mu\alpha} \right)^y & y > 0 \end{cases}$$

dove  $Y$  è la variabile di interesse,  $\mu$  è il valore atteso della distribuzione,  $\alpha$  il parametro di sovradisersione e  $\Gamma(\cdot)$  è la funzione gamma.

Per il processo di stima dei parametri, Il modello ZINB fa affidamento al metodo della massima verosimiglianza (MLE).

Le due equazioni fondamentali del modello utilizzato sono:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi_i^j) &= \ln\left(\frac{\pi_i^j}{1 - \pi_i^j}\right) = \mathbf{z}_i \boldsymbol{\gamma} \quad \text{con } j = 1,2,3,4 \text{ e } i = 1, \dots, n \\ \ln(E[Y_i^j]) &= \ln(\mu_i^j) = \mathbf{x}_i^k \boldsymbol{\beta} \quad \text{con } j = 1,2,3,4; i = 1, \dots, n; k = 1,2 \end{aligned}$$

dove  $n$  è il numero di osservazioni,  $j$  rappresenta l'indice relativo alla variabile dipendente analizzata e  $k$  identifica il modello in uso.

Quindi, in conclusione, la probabilità di ottenere un conteggio nullo ( $\pi_i$ ) è formulata secondo una distribuzione logistica, dove per semplicità il vettore delle covariate ( $\mathbf{z}_j$ ) è sempre rappresentato soltanto dal fattore costante.

Il valore atteso rispetta invece la seconda equazione, dove il vettore delle covariate dipende dal modello scelto ( $k$ ), ovvero può essere definito come:

$$\mathbf{x}_i^1 = (\text{ Sesso, over65, grave, bassa\_aderenza, disoccupato, charlson, cons})$$
$$\mathbf{x}_i^2 = (\text{ Sesso, over65, grave, bassa\_aderenza, disoccupato, onc, ipert, diab, cons})$$

ISBN 979-12-985120-0-9



9 791298 512009





